

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 100 59 213.9

**Anmeldetag:** 29. November 2000

**Anmelder/Inhaber:** BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen/DE

**Bezeichnung:** Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen  
wasserunlöslicher oder schwer wasserlöslicher  
Wirkstoffe

**IPC:** A 61 K, A 23 P, A 23 L

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der  
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 16. Oktober 2001  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Hoiß

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen mindestens  
5 eines, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, wasserunlöslichen oder schwer wasserlöslichen Wirkstoffs durch
- 10 a) Dispergieren mindestens eines der oben genannten Wirkstoffe in einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids,
- 15 b) Ausflockung des proteinhaltigen Schutzkolloids zusammen mit dem Wirkstoff aus der Dispersion
- und
- 20 c) Abtrennung des ausgeflockten Feststoffs vom Wasser und von gegebenenfalls zusätzlich verwendeten Lösungsmitteln und anschließendes Überführen in ein Trockenpulver.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es  
25 sich beim Dispergierschritt a) um die Herstellung einer Suspension mindestens eines festen Wirkstoffs in einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids handelt.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man  
30 die im Verfahrensschritt a) hergestellte Suspension vor der Ausflockung mahlt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das  
35 Dispergieren in der Stufe a) folgende Schritte enthält:
- a<sub>1</sub>) Lösen eines oder mehrerer der oben genannten Wirkstoffe  
in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel  
oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser  
mischbaren, organischen Lösungsmittel oder
- 40 a<sub>2</sub>) Lösen eines oder mehrerer der oben genannten Wirkstoffe  
in einem mit Wasser nicht mischbaren, organischen  
Lösungsmittel und

## 2

- a<sub>3</sub>) Mischen der nach a<sub>1</sub>) oder a<sub>2</sub>) erhaltenen Lösung mit einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids, wobei die hydrophobe Phase des Wirkstoffs als nanodisperse Phase entsteht.
- 5
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man bei der Ausübung von Verfahrensschritt a<sub>2</sub>) das mit Wasser nicht mischbare Lösungsmittel vor der Ausflockung des Schutzkolloids abdestilliert.
- 10
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man im Verfahrensschritt b) die Flockung auslöst durch Einstellung des pH-Wertes der Dispersion auf einen Wert, der im Bereich des isoelektrischen Punktes des als Schutzkolloid verwendeten Proteins liegt.
- 15
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als Schutzkolloid Casein oder ein Caseinat verwendet.
- 20
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich dabei um die Herstellung Carotinoidhaltiger Trockenpulver handelt.
- 25
9. Verfahren nach Anspruch 8 zur Herstellung von Trockenpulvern, enthaltend Carotinoide, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin,  $\beta$ -Carotin,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinal,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinsäureethylester, Canthaxanthin, Citranaxanthin, Lutein, Lycopin und Zeaxanthin.
- 30
10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) ein oder mehrere Carotinoide in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen größer 30°C löst,
- 35
- b) die erhaltene Lösung mit einer wäßrigen Casein- oder Caseinat-Lösung mischt,
- 40
- c) das Casein oder Caseinat zusammen mit dem Carotinoid bei einem pH-Wert der Dispersion ausflockt, der im Bereich des isoelektrischen Punktes von Casein oder Caseinat liegt,
- 45

## 3

d) den ausgeflockten Feststoff vom Wasser und vom Lösungsmittel abtrennt und trocknet.

11. Feste Zubereitungen mindestens eines, für den Lebensmittel-  
5 und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, wasserunlöslichen oder schwer wasserlöslichen Wirkstoffs, erhältlich nach einem Verfahren, definiert gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10.
- 10 12. Feste Zubereitungen nach Anspruch 11 mit einem Wirkstoffgehalt von 0,1 bis 80 Gew.-%.
13. Feste Zubereitungen nach einem der Ansprüche 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Carotinoid-haltige  
15 Trockenpulver handelt.
14. Trockenpulver nach Anspruch 13, enthaltend Carotinoide, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin,  $\beta$ -Carotin,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinal,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinsäureethylester, Canthaxanthin, Citranaxanthin, Lutein, Lycopin und Zeaxanthin.  
20
15. Verwendung der festen Zubereitungen, definiert gemäß Anspruch 11, als Zusatz zu Lebensmitteln, Tierfuttermitteln, Pharmazeutika und/oder kosmetischen Zubereitungen.  
25
16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß man die festen Zubereitungen in Form öligter Dispersionen einsetzt.  
30
17. Verwendung der festen Zubereitungen, definiert gemäß Anspruch 11, zur Herstellung öligter Dispersionen.
18. Ölige Dispersionen, enthaltend feste Zubereitungen, definiert gemäß Anspruch 11.  
35
19. Ölige Dispersionen nach Anspruch 18 mit einem Wirkstoffgehalt von 0,1 bis 50 Gew.-%.

Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen wasserunlöslicher oder schwer wasserlöslicher Wirkstoffe

## 5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen mindestens eines, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, wasserunlöslichen oder schwer wasserlöslichen Wirkstoffs.

Zahlreiche für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeignete Wirkstoffe, beispielsweise fettlösliche Vitamine, Carotinoide aber auch die natürlichen Farbstoffe Curcumin oder Carmin sind aufgrund ihrer Wasserunlöslichkeit sowie ihrer Oxidationsempfindlichkeit nur in Form speziell stabilisierter Zubereitungen einsetzbar. Eine direkte Verwendung der kristallinen Materialien u.a. zum Färben von wässrigen Lebensmitteln, als Futterzusätze oder als Wirkstoffe in kosmetischen Zubereitungen ist in der Regel nicht möglich. Die hohen Anforderungen hinsichtlich Bioverfügbarkeit, Färbungseigenschaften sowie Dispergierbarkeit insbesondere in wässrigen aber auch in lipophilen Medien sind nur mittels spezieller Formulierungen zu erfüllen.

Nur durch Zubereitungen, in denen die Wirkstoffe, beispielsweise Carotinoide in fein verteilter Form und gegebenenfalls durch Schutzkolloide oxidationsgeschützt vorliegen, lassen sich bei der direkten Einfärbung von Lebensmitteln zufriedenstellende Farbausbeuten erzielen. Diese in Tierfuttermitteln verwendeten Formulierungen führen zu einer höheren Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe und damit indirekt zu besseren Färbungseffekten z.B. bei der Eidotter- oder Fischpigmentierung.

Aus der Literatur sind bereits eine Reihe verschiedenster Formulierungsverfahren bekannt, die alle das Ziel haben, die Kristallitgröße der Wirkstoffe zu verkleinern und auf einen Teilchengroßenbereich von kleiner 10 µm zu bringen.

Zahlreiche Methoden, u.a. beschrieben in Chimia 21, 329 (1967), WO 91/06292 sowie in WO 94/19411, bedienen sich dabei der Vermahlung von Carotinoiden mittels einer Kolloidmühle und erzielen damit Partikelgrößen von 2 bis 10 µm.

## 2

Daneben existieren kombinierte Emulgier-/Sprühtrocknungsverfahren, wie sie z.B. in DE-A-12 11 911 oder in EP-A-0 410 236 beschrieben sind.

- 5 Gemäß der europäischen Patentschrift EP-B-0 065 193 erfolgt die Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen Carotinoidpräparaten dadurch, daß man beispielsweise  $\beta$ -Carotin in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 50°C und 200°C, gegebenenfalls unter erhöhtem Druck, innerhalb einer Zeit von weniger als 10 Sekunden löst. Aus der erhaltenen molekulardispersen Lösung wird das  $\beta$ -Carotin durch sofortiges schnelles Mischen mit einer wäßrigen Lösung eines Schutzkolloids bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C ausgefällt. Man erhält so ein kolloid-disperses  $\beta$ -Carotin-
- 10 Hydrosol mit orange-gelber Farbnuance. Anschließende Sprühtrocknung der Dispersion liefert ein freifließendes Trockenpulver, das sich in Wasser unter Bildung einer klaren, gelborange gefärbten Dispersion löst.
- 20 Ein analoges Verfahren zur Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen Carotinoidpräparaten wird in EP-A-0 937 412 unter Verwendung von mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln beschrieben.
- 25 WO 98/26008 betrifft die Verwendung eines Gemisches aus niedermolekularen und hochmolekularen Schutzkolloiden zur Herstellung redispergierbarer Xanthophyll-haltige Trockenpulver.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen von wasserunlöslichen oder schwer wasserlöslichen Wirkstoffen vorzuschlagen. Ferner sollten Zubereitungen mit hoher Wirkstoffkonzentration zur Verfügung gestellt werden.

- 35 Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst mit einem Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen mindestens eines, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, wasserunlöslichen oder schwer wasserlöslichen Wirkstoffs durch

40

- a) Dispergieren mindestens eines der oben genannten Wirkstoffe in einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids,

45

## 3

- b) Ausflockung des proteinhaltigen Schutzkolloids zusammen mit dem Wirkstoff aus der Dispersion

und

5

- c) Abtrennung des ausgeflockten Feststoffs vom Wasser und von gegebenenfalls zusätzlich verwendeten Lösungsmitteln und anschließendes Überführen in ein Trockenpulver.

- 10 Als Wirkstoffe, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung für den Lebensmittel- und Tierernährungsbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeignet sind, seien beispielhaft die folgenden Verbindungen genannt:

- 15 Fettlösliche Vitamine, wie z.B. die K-Vitamine, Vitamin A und Derivate wie Vitamin A-Acetat, Vitamin A-Propionat oder Vitamin A-Palmitat, Vitamin D<sub>2</sub> und Vitamin D<sub>3</sub> sowie Vitamin E und Derivate. Vitamin E steht in diesem Zusammenhang für natürliches oder synthetisches  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Tocopherol, bevorzugt für
- 20 natürliches oder synthetisches  $\alpha$ -Tocopherol sowie für Tocotrienol. Vitamin E-Derivate sind z.B. Tocopheryl-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Carbonsäureester wie Tocopherylacetat oder Tocopherylpalmitat.

- 25 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, wie z.B. Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure.

Lebensmittelfarbstoffe wie Curcumin, Carmin oder Chlorophyll.

- 30 Carotinoide, sowohl Carotine als auch Xanthophylle, wie z.B.  $\beta$ -Carotin, Lycopin, Lutein, Astaxanthin, Zeaxanthin, Capsanthin, Capsorubin, Cryptoxanthin, Citranaxanthin, Canthaxanthin, Bixin,  $\beta$ -Apo-4-carotinal,  $\beta$ -Apo-8-carotinal und  $\beta$ -Apo-8-carotinsäureethylester.

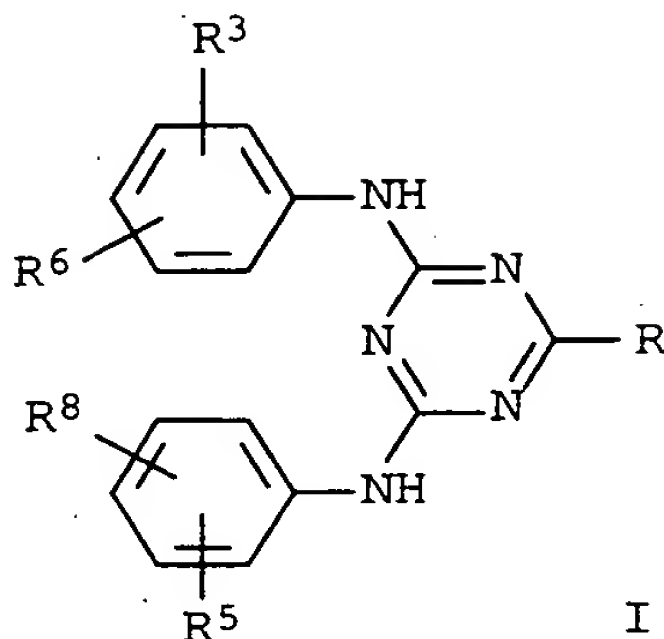
- 35 Wasserunlösliche oder schwer wasserlösliche organische UV-Filtersubstanzen, wie z.B. Verbindungen aus der Gruppe der Triazine, Anilide, Benzophenone, Triazole, Zimtsäureamide sowie der sulfonierten Benzimidazole.

- 40 Für die kosmetischen Anwendungen als Lichtschutzmittel sind als Wirkstoffe besonders 1,3,5-Triazinderivate der Formel I zu nennen.

45

5

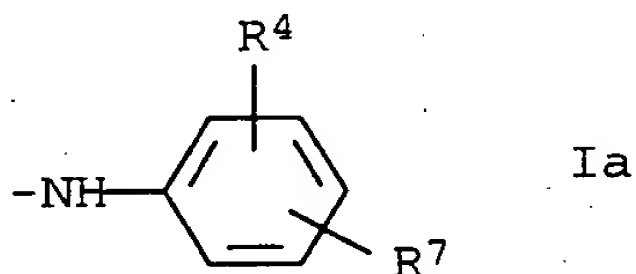
10



in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende  
15 Bedeutung haben:

R Wasserstoff, Halogen, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy,  
C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Hydroxyalkoxy, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
20 oder einen Rest der Formel Ia

25



R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>

30 Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> Aryl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> Aralkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes Heteroaryl, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl;

35

R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup>

Wasserstoff, OH, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes  
40 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> Aralkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes Heteroaryl, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl;

45



## 5

R<sup>6</sup> bis R<sup>8</sup>

Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy, -C(=O)-R<sup>11</sup>, -C(=O)-X-R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, CN;

5

R<sup>9</sup> bis R<sup>11</sup>

10 Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> Aryl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> Aralkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes Heteroaryl, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl;

15 R<sup>12</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> Aryl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> Aralkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes Heteroaryl, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl oder einen Rest der Formel Sp-Sil;

20

R<sup>13</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> Aryl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> Aralkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes Heteroaryl;

25

X O, NR<sup>14</sup>;

30 R<sup>14</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> Aryl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> Aralkyl, gegebenenfalls mit einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes Heteroaryl, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl;

35 Sp Spacer;

Sil Rest aus der Gruppe, bestehend aus Silane, Oligosiloxane und Polysiloxane.

40 Als Alkylreste für R, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> sowie R<sup>9</sup> bis R<sup>14</sup> seien verzweigte oder unverzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylketten, bevorzugt Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 45 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl,

## 6

- 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, 2-Ethylhexyl, 1,1,3-Trimethylhexyl, 1,1,3,3-Tetramethylpentyl, n-Nonyl,
- 5 n-Decyl, n-Undecyl, 1-Methylundecyl, n-Dodecyl, 1,1,3,3,5,5-Hexamethylhexyl, n-Tridecyl, n-Tetradecyl, n-Pentadecyl, n-Hexadecyl, n-Heptadecyl, n-Octadecyl, n-Nonadecyl oder n-Eicosyl genannt.

Halogen für R bedeutet Fluor, Brom, Jod oder vorzugsweise Chlor.

10

Als Alkoxyreste für R sowie R<sup>3</sup> bis R<sup>8</sup> kommen geradkettige und verzweigte Reste mit 1 bis 20 C-Atomen, vorzugsweise mit 1 bis 12 C-Atomen, besonders bevorzugt mit 1 bis 8 C-Atomen in Betracht.

15

Beispielsweise sind zu nennen:

- |                          |                      |
|--------------------------|----------------------|
| Methoxy-                 | Ethoxy-              |
| Isopropoxy-              | n-Propoxy-           |
| 20 1-Methylpropoxy-      | n-Butoxy-            |
| n-Pentoxy-               | 2-Methylpropoxy-     |
| 3-Methylbutoxy-          | 1,1-Dimethylpropoxy- |
| 2,2-Dimethylpropoxy-     | Hexoxy-              |
| 1-Methyl-1-ethylpropoxy- | Heptoxy-             |
| 25 Octoxy-               | 2-Ethylhexoxy-       |

Als Hydroxyalkoxyreste für R kommen die o.g. Alkoxyreste mit zusätzlicher endständiger Hydroxylfunktion in Betracht.

- 30 Als Cycloalkylreste seien für R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> sowie R<sup>9</sup> bis R<sup>14</sup> bevorzugt verzweigte oder unverzweigte C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylreste wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl,
- 35 Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl genannt. Bevorzugt sind C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl wie Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl und insbesondere Cyclohexyl.

- 40 Die Cycloalkylreste können ggf. mit einem oder mehreren, z.B. 1 bis 3 Resten wie Halogen z.B. Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder anderen Resten substituiert sein oder 1 bis 3 Heteroatome wie Schwefel, Stickstoff, dessen freie Valenzen durch Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl abgesättigt sein
- 45 können oder Sauerstoff im Ring enthalten.

## 7

Als Beispiele für C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl sind insbesondere Phenyl, Naphthyl und Biphenyl zu nennen.

Beispiele für C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-Aralkyl sind Benzyl, Phenylethyl, α-Methyl-phenylethyl oder α,α-Dimethylbenzyl.

Heteroaryl-Reste sind vorteilhafterweise einfache oder kondensierte aromatische Ringsysteme mit einem oder mehreren heteroaromatischen 3- bis 7-gliedrigen Ringen. Als Heteroatome können ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem enthalten sein.

Als Substituenten der o.g. Aryl-, Aralkyl- und Heteroarylreste kommen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl in Frage.

Der Begriff Spacer für Sp bedeutet in diesem Zusammenhang eine bivalente verzweigte oder unverzweigte C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylen- oder Alkenylenkette, die den Silan-, Oligosiloxan- oder Polysiloxanteil mit dem Triazinrest verknüpft.

Beispiele für eine C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylenkette sind Propylen, 2-Methylpropylen, Butylen, Pentylen und Hexylen.

Beispiele für eine C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkenylenkette sind 2-Propen-2-yl-, 2-Methyl-3-propenyl-, 3-Buten-3-yl- und 4-Penten-4-yl-.

Bevorzugte Spacer sind -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -[CH(CH<sub>3</sub>)]-(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-, -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(=CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-.

Der Begriff Silane steht in diesem Zusammenhang für einen Rest SiR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, in der R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> unabhängig voneinander für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Phenyl stehen.

Als Beispiele seien zu nennen: Si(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Si(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Si(isopropyl)<sub>3</sub>, Si(ter.butyl)<sub>3</sub>, Si(tert.butyl)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(hexyl), Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Si(OEt)<sub>3</sub>, SiPh<sub>3</sub>.

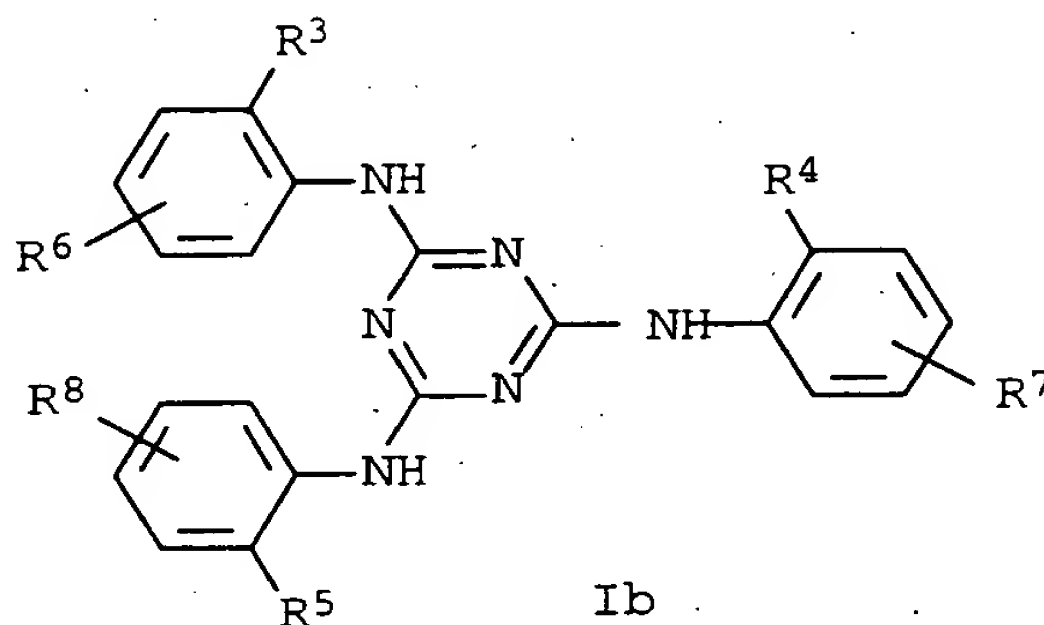
Der Begriff Oligosiloxane bedeutet einen Rest aus der Gruppe der allgemeinen Formel, bestehend aus SiR<sup>18</sup><sub>m</sub>(OSiR<sup>18</sup><sub>3</sub>)<sub>n</sub> mit m=0, 1 oder 2; n=3, 2 oder 1 und m+n=3, R<sup>18</sup>-[Si(R<sup>18</sup>)<sub>2</sub>-O-]<sub>r</sub>-Si(R<sup>18</sup>)<sub>2</sub>-A und R<sup>18</sup>-[Si(R<sup>18</sup>)<sub>2</sub>-O-]<sub>r</sub>-Si(A)(R<sup>18</sup>)-O-Si(R<sup>18</sup>)<sub>3</sub>, in denen A eine chemische Bindung oder einen Spacer und R<sup>18</sup> einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder Phenylrest bedeutet und r für Werte von 1 bis 9 steht.

## 8

Der Begriff Polysiloxane beinhaltet beispielsweise einen Rest aus der Gruppe der allgemeinen Formel, bestehend aus  $A-[Si(R^{19})_2-O]_s-Si(R^{19})_2-A$  oder  $(R^{19})_3-Si-[O-Si(R^{19})_2]_t-[O-Si(R^{19})(A)]_q-O-Si(R^{19})_3$ , in denen A eine chemische Bindung oder einen Spacer und  $R^{19}$  einen  $C_1-C_6$ -Alkylrest oder Phenylrest bedeutet, s und t für Werte von 4 bis 250 und q für Werte von 1 bis 30 stehen.

Beispiele für Silanyl-Triazine, bei denen  $R^{12}$  einen Rest der Formel Sp-Sil darstellt finden sich in EP-A-0 933 376.

Im Vordergrund stehen Triazinverbindungen der Formel Ib,



worin  $R^3$  bis  $R^5$  in ortho-Stellung zum Phenylaminorest des Triazins stehen.

Bevorzugt für die Verwendung als Lichtschutzmittel sind Trockenpulver, enthaltend mindestens ein 1,3,5-Triazinderivat der Formel Ib, in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

$R^3$  bis  $R^5$

Wasserstoff, OH;

$R^6$  bis  $R^8$

$C_1-C_{12}$ -Alkoxy,  $-C(=O)-X-R^{12}$ ;

X O,  $NR^{14}$ ;

$R^{12}$  und  $R^{14}$

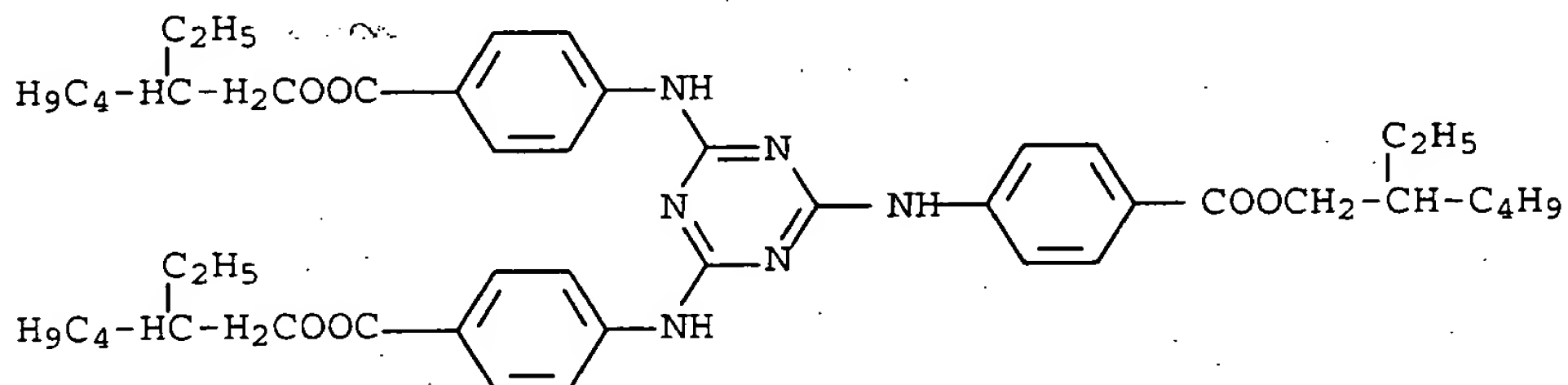
Wasserstoff,  $C_4-C_8$ -Alkyl.

## 9

Ein besonders vorteilhafter UVB-Filter ist 2,4,6-Trianilino-p-(carbo-2'-ethyl-hexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin, der von der BASF Aktiengesellschaft unter der Warenbezeichnung Uvinul® T150 vermarktet wird.

5

10



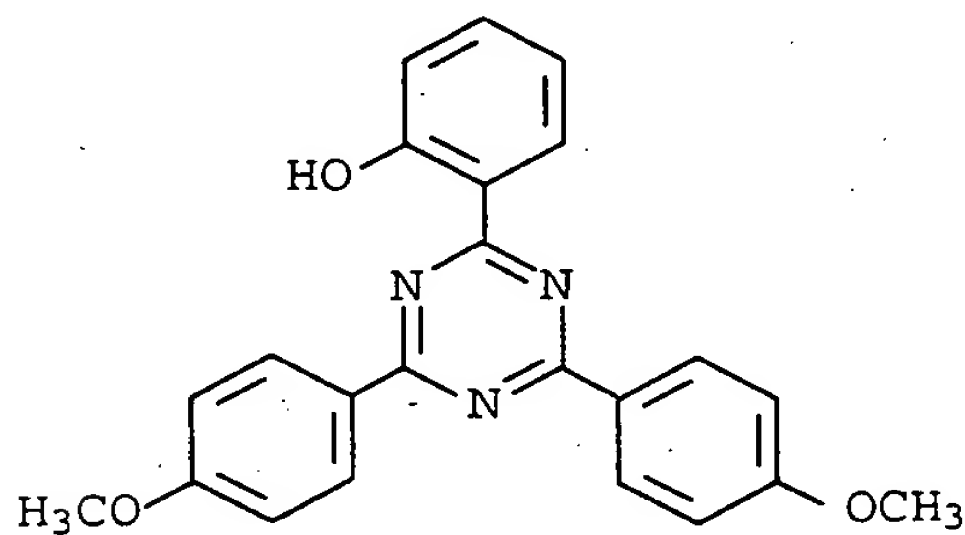
15

Uvinul® T150 zeichnet sich durch gute UV-Absorptionseigenschaften mit einem außergewöhnlich hohen Extinktionskoeffizienten  $> 1500$  bei 314 nm aus.

20 Als weitere schwer wasserlösliche oder wasserunlösliche organische UV-Filtersubstanzen aus der Gruppe der Triazine sind u.a. die folgenden, in WO 94/05645 und EP-A-0 444 323 beschriebenen Verbindungen zu nennen:

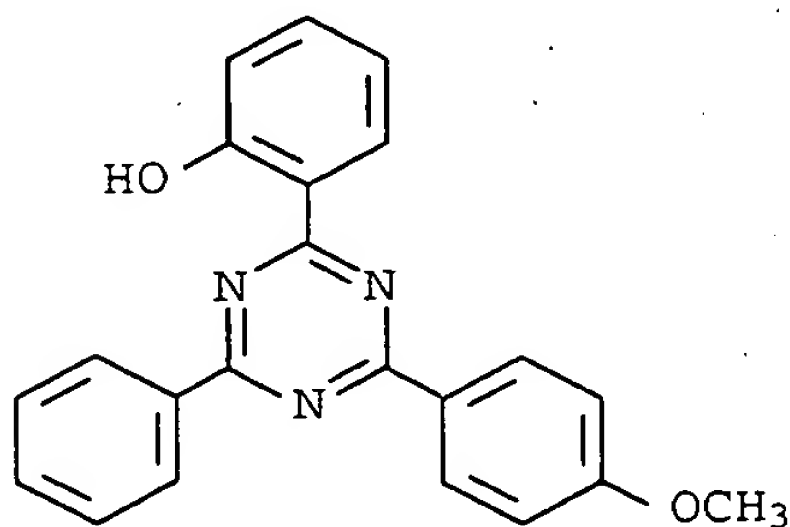
25

30

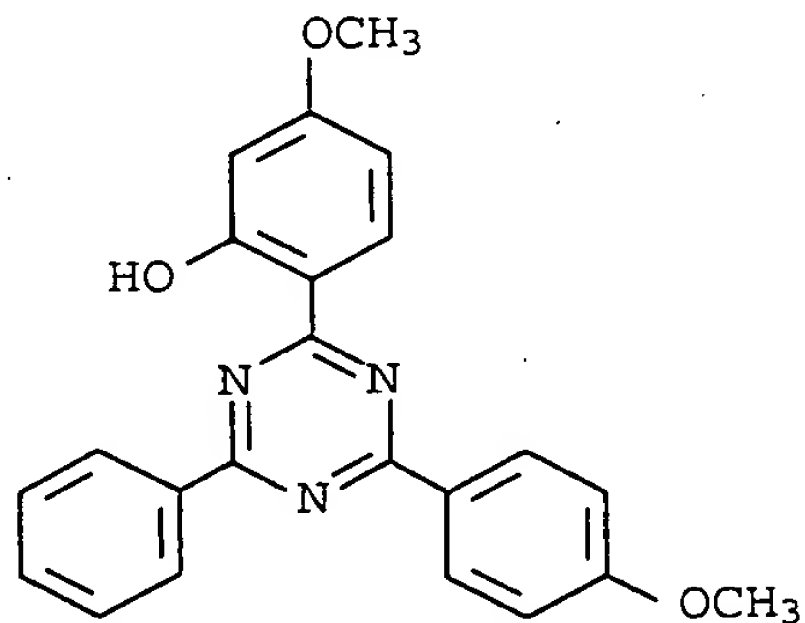
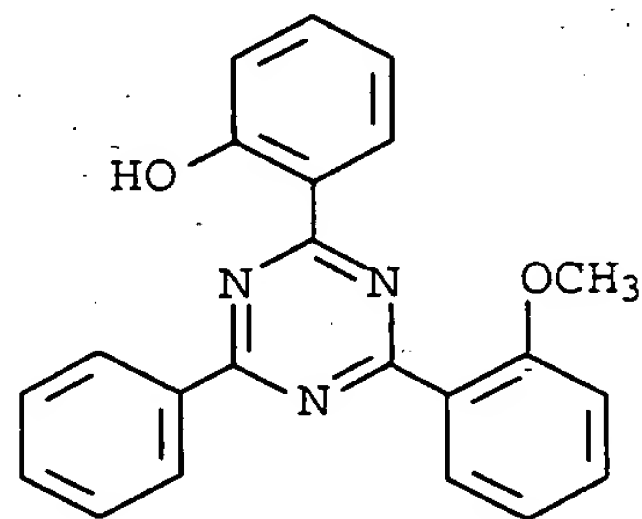


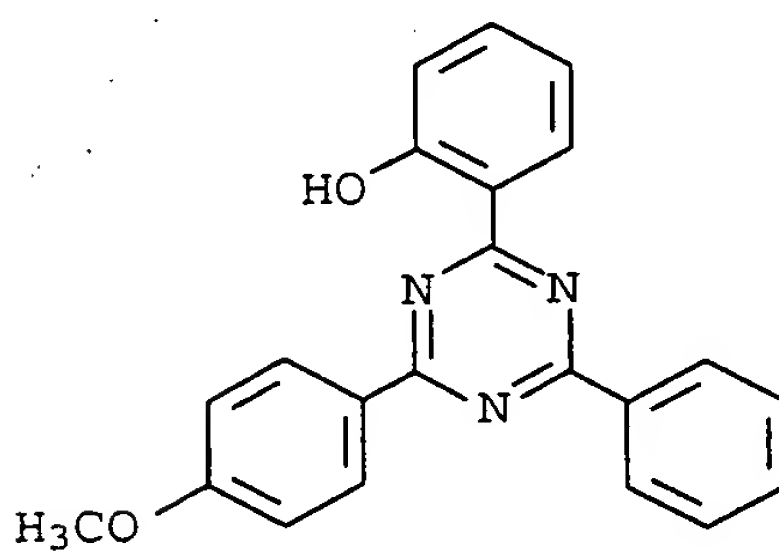
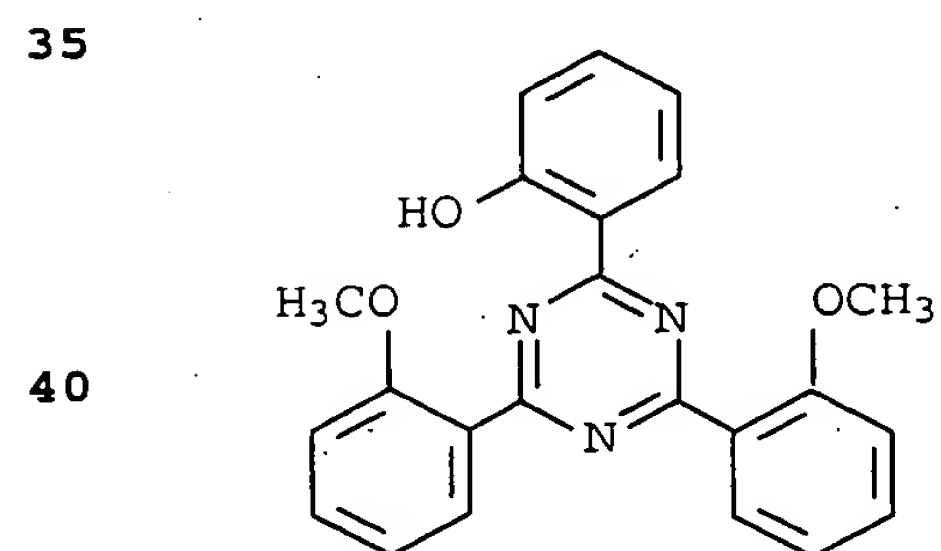
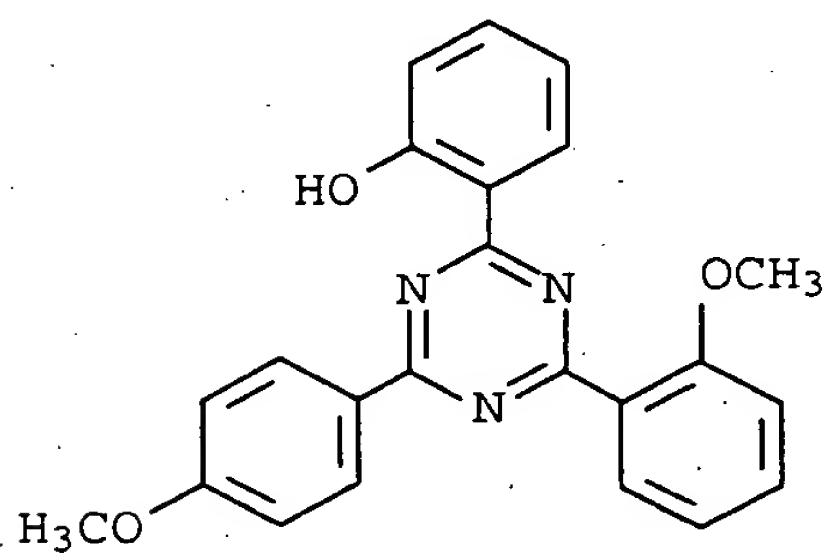
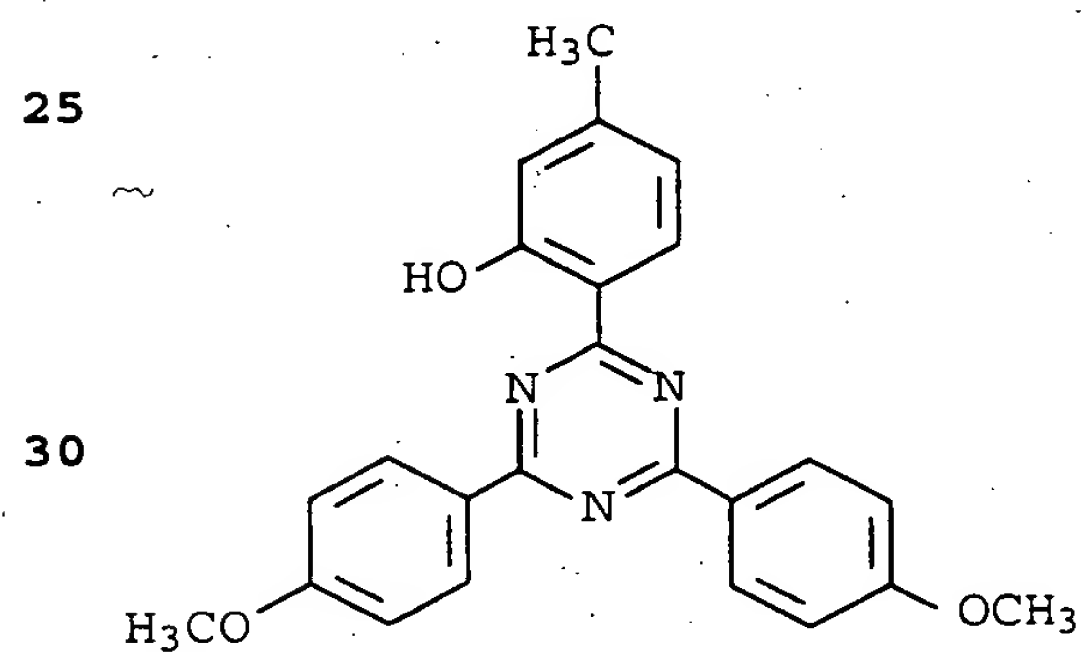
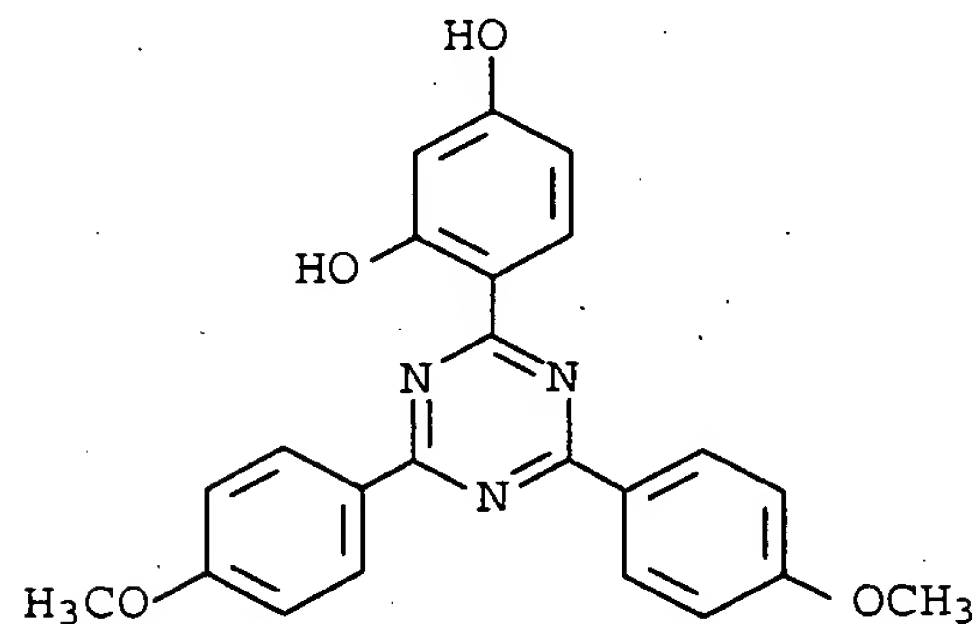
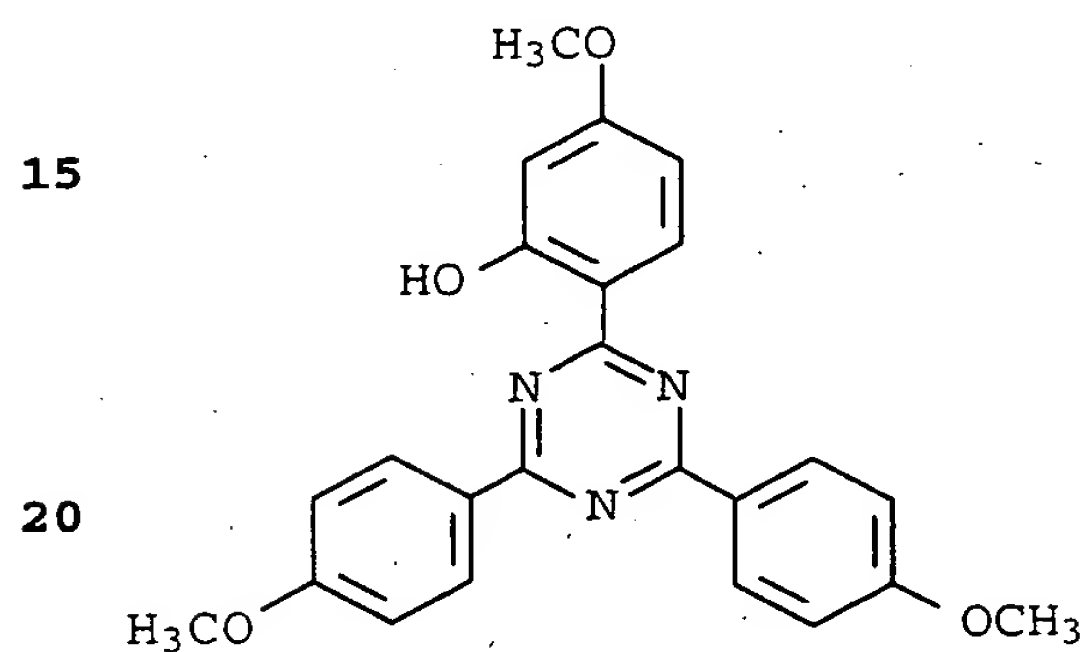
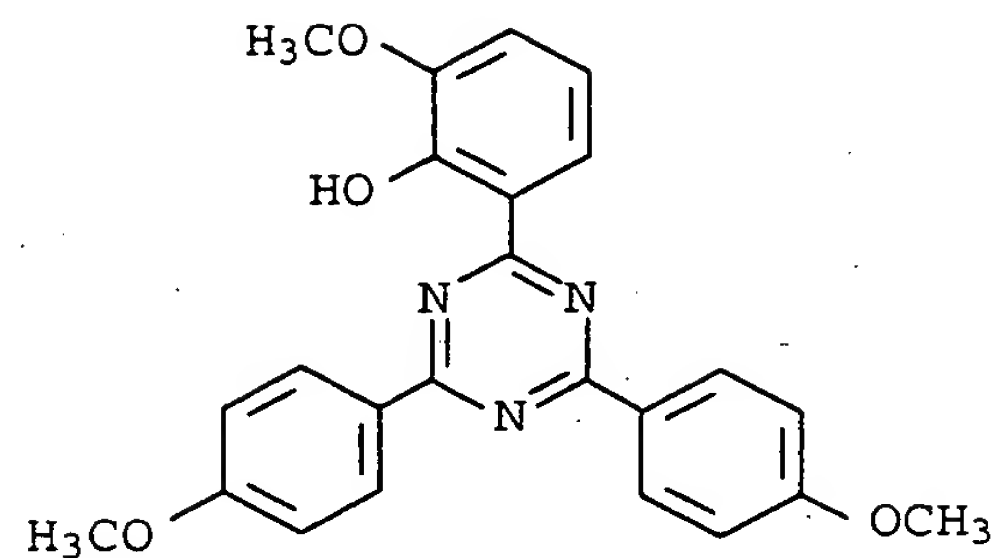
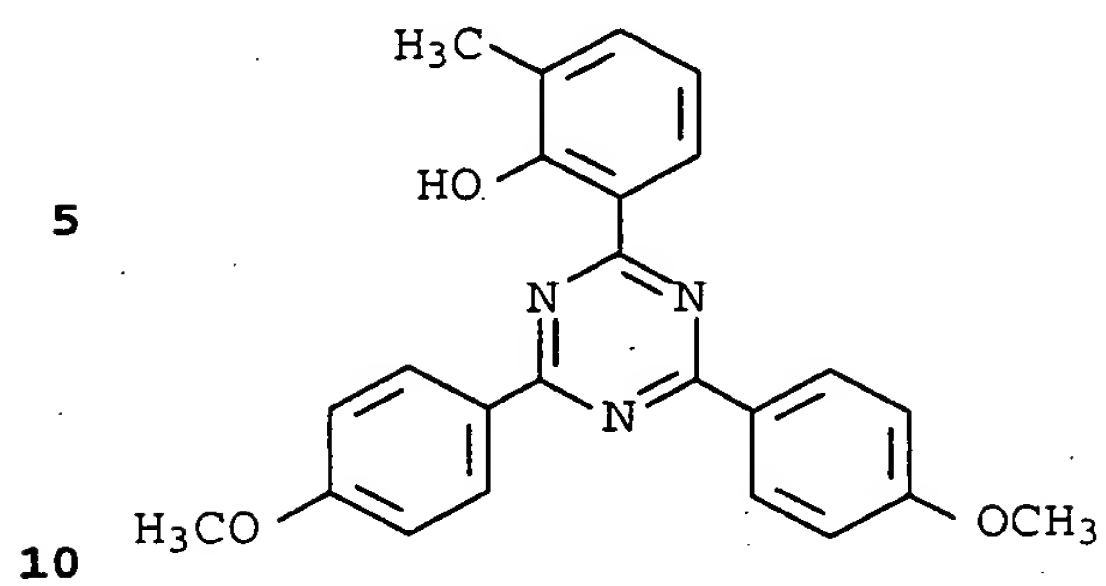
35

40



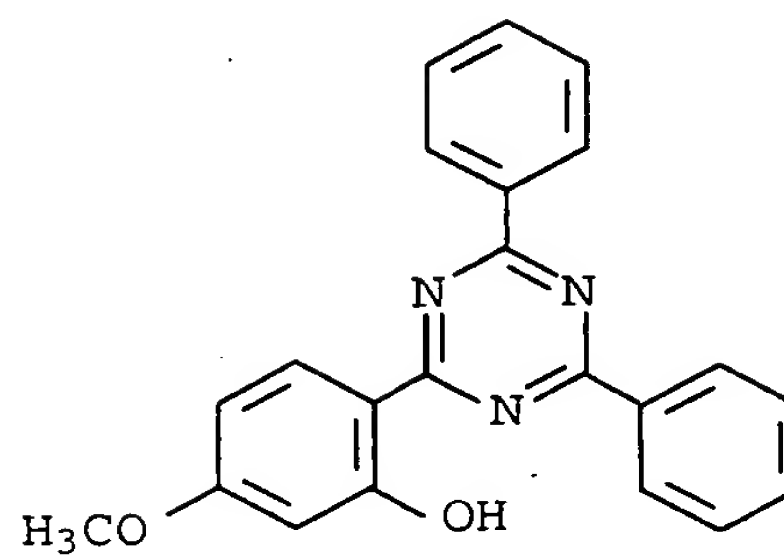
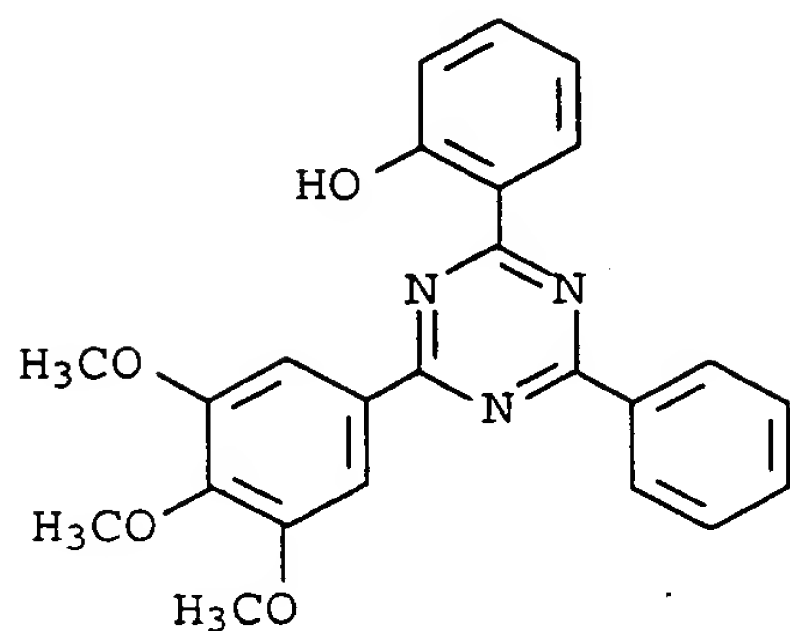
45





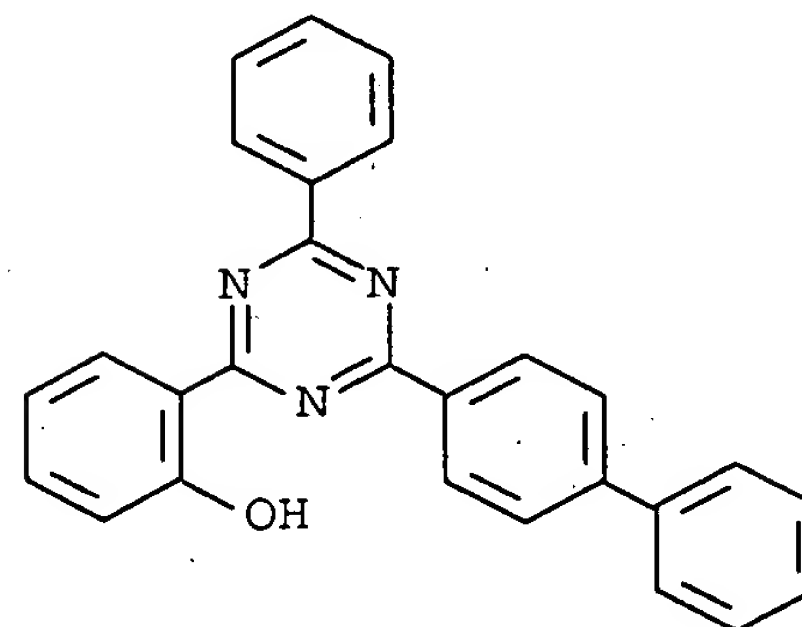
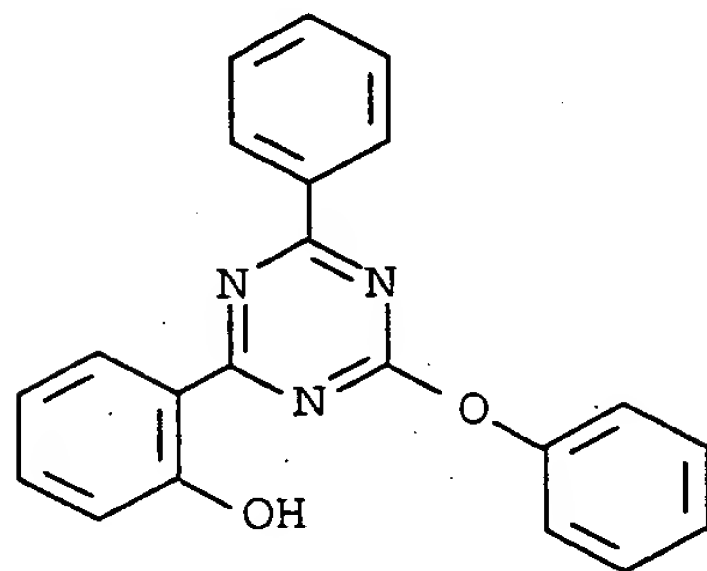
5

10



15

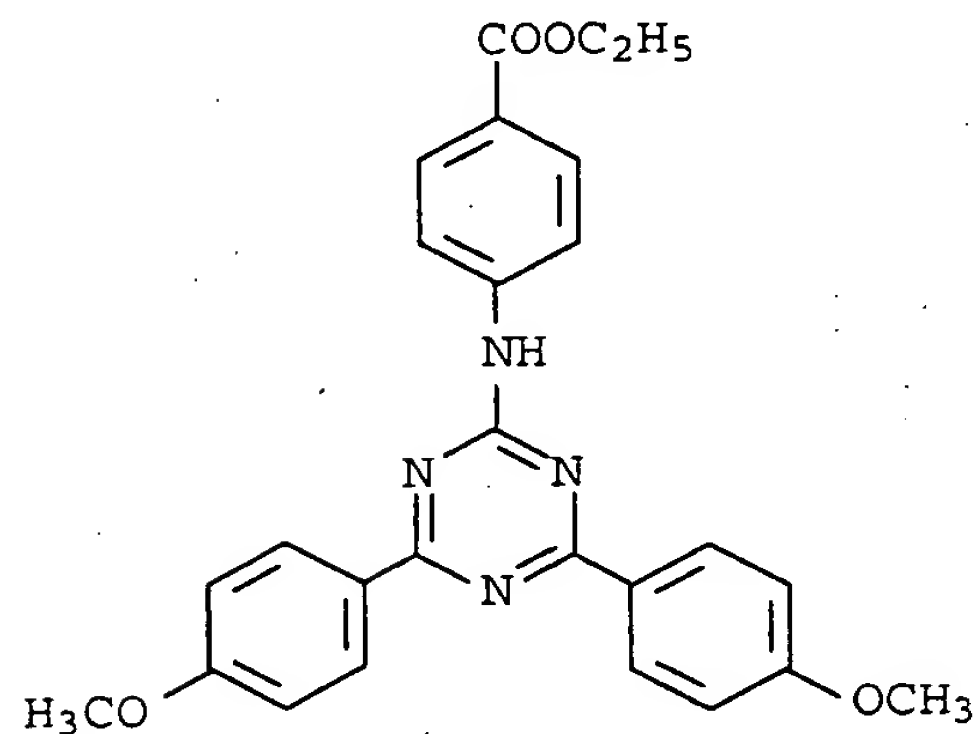
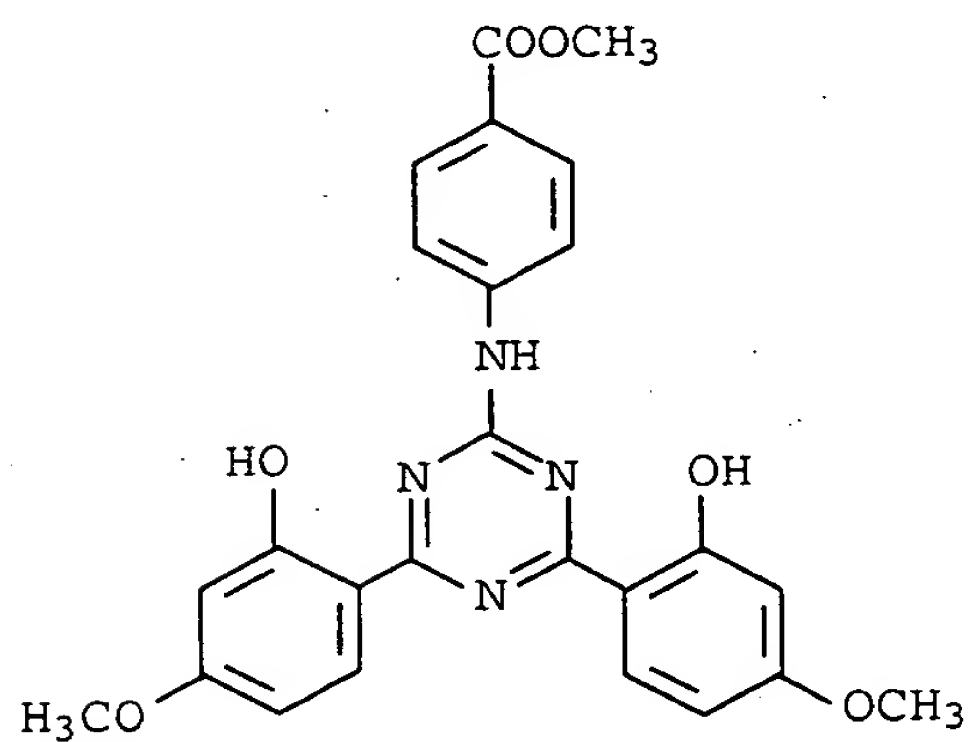
20



25

30

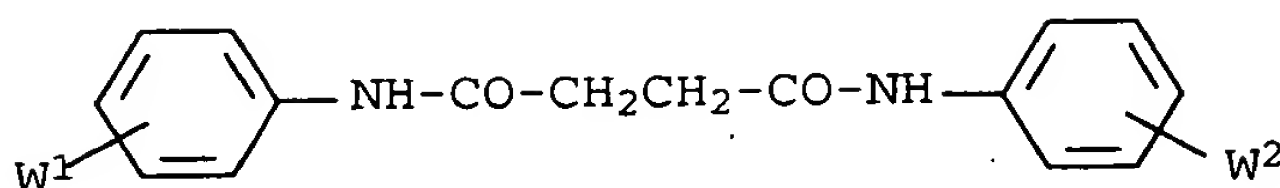
35



40 Bevorzugte Anilide sind Verbindungen der Formel II, in der W<sup>1</sup> und W<sup>2</sup> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkoxy bedeuten.

45

12



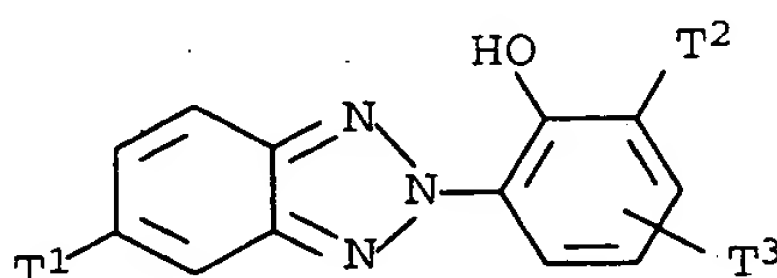
5

II

Besonders bevorzugt ist N-(2-ethoxyphenyl)-N'-(2-ethylphenyl)-ethandiamid.

- 10 Bevorzugte Triazole sind Verbindungen der Formel III, in der unabhängig voneinander T<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl oder Wasserstoff und T<sup>2</sup> und T<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl bedeuten.

15



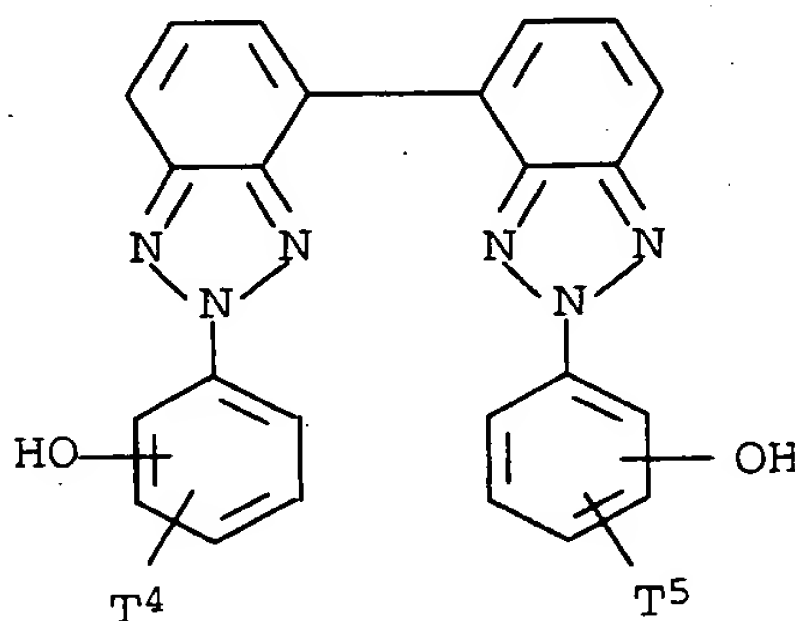
20

III

Eine weitere bevorzugte Verbindungsklasse wasserunlöslicher Triazole sind Verbindungen der Formel IIIa, in der T<sup>4</sup> und T<sup>5</sup> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl bedeuten.

25

30



35

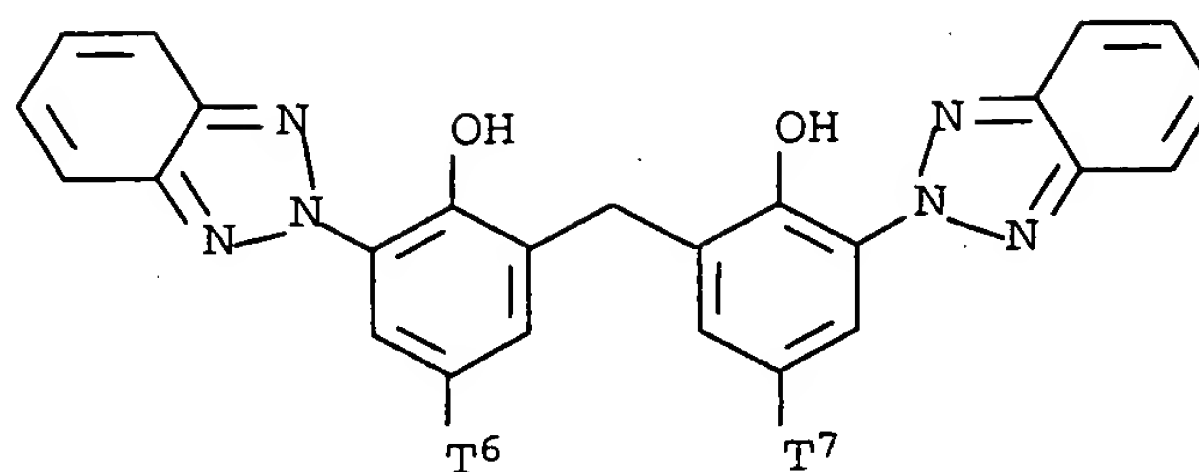
IIIa

- 40 Ebenfalls bevorzugte Vertreter aus der Gruppe wasserunlöslicher Triazole sind Verbindungen der Formel IIIb und IIIc, in der T<sup>6</sup> und T<sup>7</sup> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, bevorzugt tert.-Butyl, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> oder 2-Ethylhexyl bedeuten. Bei der besonders bevorzugten Verbindung der Formel IIIa stehen beide Reste T<sup>6</sup> und T<sup>7</sup> für -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. T<sup>8</sup> in der Formel IIIc bedeutet ebenfalls
- 45 falls C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl.



13

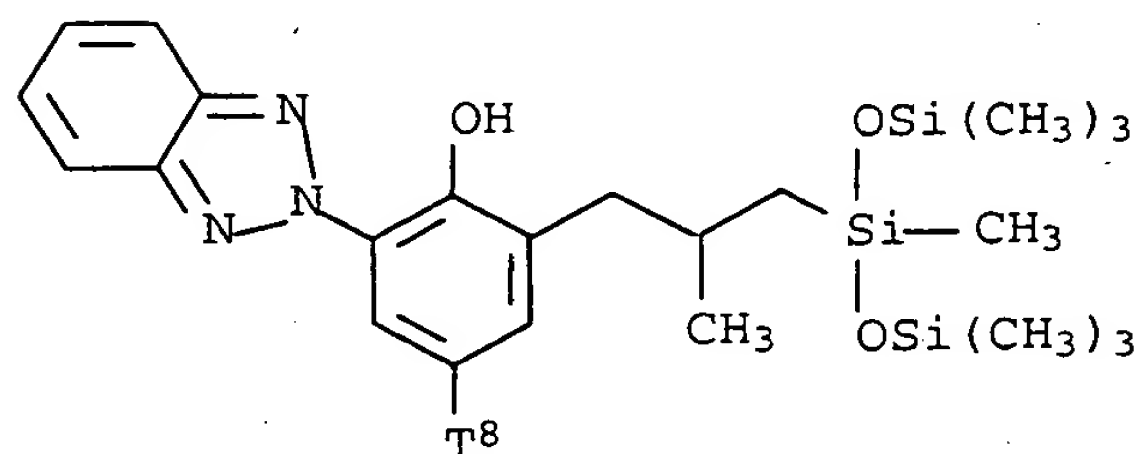
5



IIIb

10

15



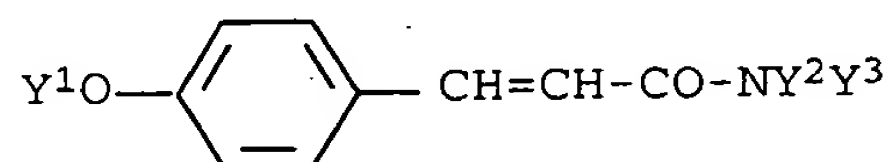
IIIc

20

25

Bevorzugte Zimtsäureamide sind Verbindungen der Formel IV, in der unabhängig voneinander  $Y^1$  und  $Y^2$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl bedeuten und  $Y^3$  für Aryl, bevorzugt Phenyl oder 4-Methoxyphenyl steht.

30

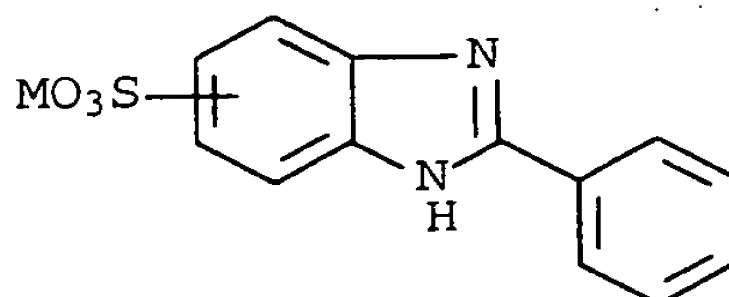


IV

35

Bevorzugte sulfonierte Benzimidazole sind Verbindungen der Formel V, in der M für Wasserstoff, ein Alkalimetall - bevorzugt Natrium - oder ein Alkalimetall wie Magnesium, Calcium oder Zink steht.

40



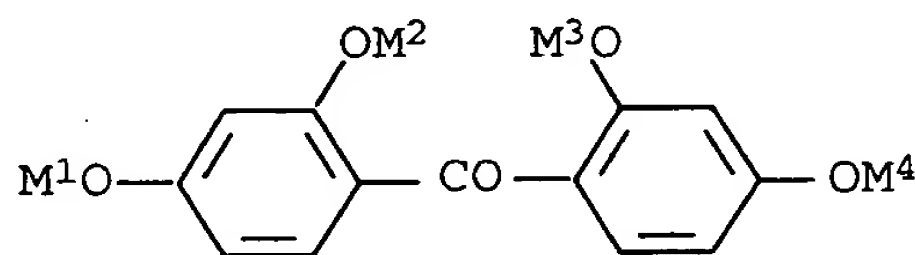
V

45

## 14

Bevorzugte Benzophenone sind Verbindungen der Formel VI, in der unabhängig voneinander M<sup>1</sup> bis M<sup>4</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, M<sup>1</sup> und M<sup>4</sup> bevorzugt Methyl oder Ethyl sowie M<sup>2</sup> und M<sup>3</sup> bevorzugt Wasserstoff bedeuten.

5



10

VI

Als schwer wasserlösliche Wirkstoffe sind in diesem Zusammenhang solche Verbindungen gemeint, deren Wasserlöslichkeit < 5 Gew.-%, 15 bevorzugt < 1 Gew.-%, besonders bevorzugt < 0,5 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt < 0,1 Gew.-% ist.

Unter dem Begriff Dispergieren ist bevorzugt die Herstellung wäßriger Suspensionen sowie wäßriger Emulsionen zu verstehen.

20 Besonders bevorzugt handelt es sich beim Dispergierschritt a) um die Herstellung einer Suspension mindestens eines der o.g. festen Wirkstoffe in einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloid-dispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids, bei der die dispergierte Phase mindestens einen der Wirkstoffe als nano-25 partikuläre Teilchen enthält.

Als proteinhaltige Schutzkolloide eignen sich erfindungsgemäß sowohl wasserlösliche als auch wasserquellbare Proteine tierischen oder auch pflanzlichen Ursprungs. Als bevorzugte Schutzkolloide 30 seien Casein, Caseinat, Rinder-, Schweine- oder Fischgelatine, insbesondere sauer oder basisch abgebaute Gelatine mit Bloom-Zahlen im Bereich von 0 bis 250, beispielsweise Gelatine A 100, A 200, B 100 und B 200 sowie niedermolekulare, enzymatisch abgebaute Gelatinetypen mit der Bloom-Zahl 0 und Molekulargewichten 35 von 15000 bis 25000 D wie zum Beispiel Collagel A und Gelitasol P (Firma Stoess, Eberbach) sowie Mischungen dieser Gelatine-Sorten zu nennen. In Manchen Fällen eignen sich aber auch Milchpulver, Vollmilch oder Magermilch als Schutzkolloide. Typische Vertreter für Pflanzenproteine sind Gluten, Zein, Soja- und Erbsenproteine. 40 Besonders bevorzugte Schutzkolloide sind Casein und Caseinat.

Bezüglich näherer Einzelheiten zu den o.g. Schutzkolloiden wird auf R.A. Morton, Fat Soluble Vitamins, Intern. Encyclopedia of Food and Nutrition, Bd.9, Pergamon Press 1970, S. 128-131, ver-45 wiesen.

Die Wasserlöslichkeit bzw. Wasserquellbarkeit der o.g. Polymere ist dabei abhängig von der Temperatur, vom pH-Wert sowie von der Ionenstärke der Lösung.

- 5 Unter dem Begriff Ausflockung sind solche Vorgänge in einem kolloidalen System gemeint, welche eine Abscheidung der in diesem System dispergierten Teilchen in Form von Flocken und somit den Übergang Sol/Gel bewirken. Die Ausflockung kann in der Regel durch Zusatz von Flockungshilfsmittel, Elektrolyten, Polyelektro-
- 10 lyten, entgegengesetzt geladenen Kolloiden oder durch Erhitzen und damit durch Denaturierung des Proteins erfolgen. Eine vorteilhafte Methode zur Ausflockung des proteinhaltigen Schutzkolloids im Verfahrensschritt b) ist gekennzeichnet durch Einstellung des pH-Wertes der Dispersion auf einen Wert der im
- 15 Bereich des isoelektrischen Punktes des als Schutzkolloid verwendeten Proteins liegt. Dieser Bereich umfaßt erfindungsgemäß eine pH-Wert Einheit oberhalb und unterhalb des isoelektrischen Punktes, bevorzugt 0,5 pH-Wert Einheiten, besonders bevorzugt 0,1 bis 0,2 pH-Wert Einheiten. Ganz besonders bevorzugt wird die
- 20 Flockung durch Einstellung des pH-Wertes der Dispersion auf einen Wert entsprechend dem isoelektrischen Punkt des als Schutzkolloid verwendeten Proteins ausgelöst.

- Die Abtrennung des ausgeflockten Feststoffs vom Wasser und von
- 25 gegebenenfalls zusätzlich verwendeten organischen Lösungsmitteln kann in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Filtration oder Zentrifugation erfolgen.

- Die Überführung in ein Trockenpulver kann dabei u.a. durch
- 30 Sprühtrocknung, Gefriertrocknung oder Trocknung im Wirbelbett, gegebenenfalls auch in Gegenwart eines Überzugsmaterials erfolgen. Als Überzugsmittel eignen sich u.a. Maisstärke, Kieselsäure oder auch Tricalciumphosphat.

- 35 Bei der Lyophilisation des abgetrennten Feststoffs können kryoprotektive Substanzen wie z.B. Trehalose oder Polyvinylpyrrolidone zugesetzt werden.

- Eine bevorzugte Ausführungsform des o.g. Verfahrens ist dadurch
- 40 gekennzeichnet, daß man die im Verfahrensschritt a) hergestellte Suspension vor der Ausflockung mahlt. In diesem Fall wird der Wirkstoff vor dem Mahlvorgang bevorzugt in kristalliner Form suspendiert.

- 45 Die Mahlung kann dabei in an sich bekannter Weise z.B. mit einer Kugelmühle erfolgen. Dabei wird je nach verwendetem Mühlentyp so lange gemahlen, bis die Teilchen eine über Fraunhofer Beugung

## 16

ermittelte mittlere Partikelgröße D[4,3] von 0,1 bis 100 µm, bevorzugt 0,2 bis 50 µm, besonders bevorzugt 0,5 bis 30 µm, ganz besonders bevorzugt 0,8 bis 20 µm, insbesondere 1,0 bis 10 µm aufweisen. Der Begriff D[4,3] bezeichnet den volumengewichteten mittleren Durchmesser (siehe Handbuch zu Malvern Mastersizer S, Malvern Instruments Ltd., UK).

Nähere Einzelheiten zur Mahlung und den dafür verwendeten Apparaturen finden sich u.a. in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sixth Edition, 1999, Electronic Release, Size Reduction, Kapitel 3.6.: Wet Grinding sowie in EP-A-0 498 824.

Eine ebenfalls bevorzugte Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, daß das Dispergieren in der Stufe a) folgende Schritte enthält:

- a<sub>1</sub>) Lösen eines oder mehrerer der oben genannten Wirkstoffe in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder
- a<sub>2</sub>) Lösen eines oder mehrerer der oben genannten Wirkstoffe in einem mit Wasser nicht mischbaren, organischen Lösungsmittel und
- a<sub>3</sub>) Mischen der nach a<sub>1</sub>) oder a<sub>2</sub>) erhaltenen Lösung mit einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids, wobei die hydrophobe Phase des Wirkstoffs als nanodisperse Phase entsteht.

Die in der Stufe a<sub>1</sub>) verwendeten wassermischbaren Lösungsmittel sind vor allem wassermischbare, thermisch stabile, flüchtige, nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff enthaltende Lösungsmittel wie Alkohole, Ether, Ester, Ketone und Acetale zu nennen. Zweckmäßig verwendet man solche Lösungsmittel, die mindestens zu 10 % wassermischbar sind, einen Siedepunkt unter 200°C aufweisen und/oder weniger als 10 Kohlenstoffe haben. Besonders bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, 1,2-Butandiol-1-methylether, 1,2-Propandiol-1-n-propylether, Tetrahydrofuran oder Aceton verwendet.

Der Begriff "ein mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel" steht im Sinne der vorliegenden Erfindung für ein organisches Lösungsmittel mit einer Wasserlöslichkeit bei Normaldruck von weniger als 10%. Als mögliche Lösungsmittel kommen dabei u.a. halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B.

## 17

Methylenchlorid, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff, Carbon-säureester wie Dimethylcarbonat, Diethylcarbonat, Propylen-carbonat, Ethylformiat, Methyl-, Ethyl- oder Isopropylacetat sowie Ether wie Methyl-tert. butylether in Frage. Bevorzugte,  
5 mit Wasser nicht mischbare organische Lösungsmittel sind die folgenden Verbindungen aus der Gruppe, bestehend aus Dimethyl-carbonat, Propylencarbonat, Ethylformiat, Ethylacetat, Isopropyl-acetat und Methyl-tert. butylether.

- 10 Bei der Verwendung eines mit Wasser nicht mischbaren Lösungs-mittels gemäß Verfahrensschritt a<sub>2</sub>) kann es von Vorteil sein, die nach Verfahrensschritt a<sub>3</sub>) erhaltene Dispersion vor der Ausflockung des Proteins im Schritt b) von dem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel - beispielsweise durch Destillation -  
15 zu befreien.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist ferner dadurch gekennzeichnet, daß es sich bevorzugt um die Herstellung Carotinoid-haltiger Trockenpulver handelt.

- 20 Als besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß solche Carotinoid-haltigen Trockenpulver zu nennen, die die folgenden Wirkstoffe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin,  $\beta$ -Carotin,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinal,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinsäureethylester, Cantha-  
25 xanthin, Citranaxanthin, Lutein, Lycopin und Zeaxanthin ent-halten.

Das für die o.g. Carotinoid-haltigen Trockenpulver ganz besonders bevorzugte Herstellverfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man  
30

- a) ein oder mehrere Carotinoide in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei  
35 Temperaturen größer 30°C löst,  
b) die erhaltene Lösung mit einer wäßrigen Casein- oder Caseinat-Lösung mischt,  
40 c) das Casein oder Caseinat zusammen mit dem Carotinoid bei einem pH-Wert der Dispersion ausflockt, der im Bereich des isoelektrischen Punktes von Casein oder Caseinat liegt,  
d) den ausgeflockten Feststoff vom Wasser und vom Lösungsmittel  
45 abtrennt und trocknet.

## 18

Die Herstellung der o.g. Carotinoid-haltigen Zubereitungen erfolgt in der Regel so, daß man mindestens ein Carotinoid in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen größer 30°C, vorzugsweise zwischen 50°C und 240°C, insbesondere  
5 100°C bis 200°C, besonders bevorzugt 140°C bis 180°C, gegebenenfalls unter Druck, löst.

Da die Einwirkung hoher Temperaturen u.U. den gewünschten hohen all-trans Isomerenanteil herabsetzen kann, löst man das/die  
10 Carotinoid(e) möglichst rasch, beispielsweise im Sekundenbereich, z.B. in 0,1 bis 10 Sekunden, besonders bevorzugt in weniger als 1 Sekunde. Zur raschen Herstellung der molekulardispersen Lösung kann die Anwendung von erhöhtem Druck, z.B. im Bereich von 20 bar bis 80 bar, vorzugsweise 30 bis 60 bar, vorteilhaft sein.

15

Die so erhaltene molekulardisperse Lösung versetzt man anschließend direkt mit der gegebenenfalls gekühlten wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung des Caseins oder Caseinats in der Weise, daß sich eine Mischungstemperatur von  
20 etwa 35°C bis 80°C einstellt.

Dabei wird die Lösungsmittelkomponente in die wäßrige Phase überführt und die hydrophobe Phase des/der Carotinoid(e) entsteht als nanodisperse Phase.

25

Hinsichtlich einer näheren Verfahrens- und Apparatebeschreibung zur oben genannten Dispergierung wird an dieser Stelle auf EP-B-0 065 193 Bezug genommen.

30 Die im Verfahrensschritt c) durchgeführte Ausflockung des Caseins oder Caseinats erfolgt insbesondere bei einem pH-Wert der Dispersion im Bereich von 4,0 bis 5,5, bevorzugt im Bereich von 4,4 bis 5,2, besonders bevorzugt im Bereich von 4,6 bis 5,0, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 4,7 bis 4,9. Am meisten bevor-  
35 zugt ist die Ausflockung des Caseins oder Caseinats bei pH 4,8.

Als vorteilhafte Schutzkolloide werden nieder- und/oder hoch-molekulares Casein oder Caseinat oder Mischungen davon verwendet. Bevorzugt verwendet man Na-Caseinat mit einem Molekulargewicht  
40 von 10000 bis 100000, besonders bevorzugt mit einem MW von 20000 bis 60000, beispielsweise Na-Caseinat der Fa. Lacto Bretagne Associés S.A. (Frankreich) mit einem MW von ca. 38000.

Einzelheiten zum eingesetzten Casein/Caseinat finden sich u.a. in  
45 Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6<sup>th</sup> Edition, 1998 Electronic Release, Chapter 11.1., Wiley-VCH, Weinheim, Germany sowie in CD Römpp Chemie Lexikon-Version 1.0, Stuttgart/New York:



Georg Thieme Verlag 1995 und der darin zitierten Literatur.

Zur Erhöhung der mechanischen Stabilität des Endproduktes kann es in einigen Fällen zweckmäßig sein, dem Kolloid einen Weichmacher  
5 zuzusetzen, wie Zucker oder Zuckeralkohole, z.B. Saccharose, Glucose, Lactose, Invertzucker, Sorbit, Mannit oder Glycerin.

Zur Erhöhung der Stabilität des Wirkstoffes gegen oxidativen Abbau ist es vorteilhaft, Stabilisatoren wie  $\alpha$ -Tocopherol,  
10 t-Butyl-hydroxy-toluol, t-Butylhydroxyanisol, Ascorbinsäure oder Ethoxyquin zuzusetzen. Sie können entweder der wäßrigen oder der Lösungsmittel-Phase zugesetzt werden, vorzugsweise werden sie jedoch gemeinsam mit den Wirkstoffen in der Lösungsmittel-Phase gelöst.

15 Unter Umständen kann es auch vorteilhaft sein, zusätzlich in der Lösungsmittel-Phase ein physiologisch zugelassenes Öl wie beispielsweise Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnußöl sowie Ester mittelkettiger pflanzlicher Fettsäuren  
20 in einer Konzentration von 0 bis 500 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 300 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 100 Gew.-%, bezogen auf den/die Wirkstoff(e), zu lösen, das dann gemeinsam mit den Wirkstoffen und den genannten Zusatzstoffen beim Mischen mit der wäßrigen Phase extrem feinteilig ausgefällt wird.

25 Die Erfindung betrifft auch feste Zubereitungen mindestens eines der oben genannten, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische Anwendungen geeigneten, wasserunlöslichen oder schwer wasserlöslichen Wirk-  
30 stoffe, erhältlich nach einem der eingangs genannten Verfahren.

Der Wirkstoffgehalt in den erfindungsgemäßen Trockenpulvern liegt im Bereich von 0,1 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 1,0 bis 75 Gew.-%, besonders bevorzugt 5,0 bis 70 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt  
35 im Bereich von 20 bis 65 Gew.-%.

Als die bevorzugten festen Zubereitungen sind in diesem Zusammenhang Carotinoid-haltige Trockenpulver zu nennen, insbesondere solche Trockenpulver, enthaltend Carotinoide, ausgewählt aus der  
40 Gruppe, bestehend aus Astaxanthin,  $\beta$ -Carotin,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinal,  $\beta$ -Apo-8'-Carotinsäureethylester, Canthaxanthin, Citranaxanthin, Lutein, Lycopin und Zeaxanthin.

In wäßrigen Systemen - außerhalb des eingangs genannten pH-Wert-  
45 bereichs des isoelektrischen Punktes des verwendeten proteinhaltigen Schutzkolloids - lassen sich die erfindungsgemäßen festen Zubereitungen wieder problemlos redispergieren.

## 20

Die erfindungsgemäßen Trockenpulver eignen sich insbesondere als Zusatz zu Lebens- und Tierfuttermitteln sowie als Zusatz zu kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen. Typische Einsatzgebiete für die Carotinoid-haltigen Trockenpulver im Tier-  
5 futtermittelbereich sind beispielsweise die Fischpigmentierung in der Aquakultur sowie die Eidotter- und Broilerhautpigmentierung in der Geflügelzucht.

Für die oben genannte Verwendung werden die Trockenpulver vor-  
10 teilhafterweise in Form öliger Dispersionen eingesetzt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch ölige Dispersionen, enthaltend die o.g. festen Zubereitungen, die gegebenenfalls noch bis auf eine mittlere Partikelgröße von  
15 0,1 bis 100 µm gemahlen werden.

Der Gehalt an Wirkstoffen in den öligen Dispersionen liegt im allgemeinen zwischen 0,1 und 50 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,2 und 30 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 0,5 und 20 Gew.-%,  
20 ganz besonders bevorzugt zwischen 1 und 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der öligen Dispersion.

Das Dispersionsmittel kann sowohl synthetischen, mineralischen, pflanzlichen als auch tierischen Ursprungs sein. Typische Vertreter sind u.a. Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnußöl, Ester mittelkettiger pflanzlicher Fettsäuren sowie Paraffinöl, Glycerylstearat, Isopropylmyristat, Diisopropyladipat, 2-Ethylhexansäurecetylstearylester, hydriertes Polyisobuten, Vaseline, Caprylsäure/Caprinsäure-Triglyceride,  
30 mikrokristallines Wachs, Lanolin und Stearinsäure. Die Menge des Dispersionsmittels beträgt im allgemeinen 50 bis 99,9 Gew.-%, bevorzugt 70 bis 99,8 Gew.%, besonders bevorzugt 80 bis 99,5 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 90 bis 99 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der öligen Dispersion.

35

Bevorzugt zu nennen sind in diesem Zusammenhang Sonnenblumenöl, Palmöl, Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnußöl, Ester mittelkettiger Triglyceride sowie außerdem Fischöle wie beispielsweise Makrelen-, Sprotten- oder Lachsöl.

40 Für die Tierernährung besonders bevorzugt sind Fischöle, Maiskeimöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl und Erdnußöl. Für den Food-/Pharmabereich zusätzlich von Vorteil sind die Ester mittelkettiger Triglyceride.

45 In manchen Fällen kann es erforderlich sein, daß die öligen Suspensionen außerdem Hilfsstoffe, wie z.B. Verdicker, Hartfette, Chelatbildner, wie z.B. Alkali- oder Erdalkalisalze der Citronen-



säure, Phytinsäure oder Phosphorsäure enthalten und/oder Emulgatoren enthalten.

Als Emulgatoren bzw. Solubilisatoren können beispielsweise  
 5 Ascorbylpalmitat, Polyglycerin-Fettsäureester, Sorbitan-Fettsäureester, Propylenglycol-Fettsäureester oder Lecithin verwendet werden.

Bevorzugt lassen sich die öligen Suspensionen als Futtermittel-  
 10 zusatz in der Tierernährung einsetzen, insbesondere zum Auftragen bzw. Aufsprühen auf Futtermittelpellets.

Die Anwendung als Futtermittelzusatzstoff erfolgt insbesondere durch direktes Aufsprühen der erfindungsgemäßen Suspensionen,  
 15 gegebenenfalls nach Verdünnung mit Ölen, beispielsweise auf Tierfutterpellets als sogenannte "post-pelleting-application".

Eine bevorzugte Ausführungsform des Sprühverfahrens besteht darin, daß man die Futtermittelpellets unter vermindertem Druck  
 20 mit der öligen Suspension belädt.

Beispiele hierfür finden sich u.a. in GB-A-2 232 573 sowie in EP-A-0 556 883.

25 Typische Einsatzgebiete im Lebensmittelbereich sind beispielsweise die Vitaminierung und Färbung von Getränken, Speiseölen, Milchprodukten wie Joghurt, Milchmixgetränken oder Milchspeiseeis sowie von Puddingpulvern, Eiprodukten, Backmischungen und Süßwaren.

30 Im Kosmetikbereich können die öligen Suspensionen beispielsweise für Vitamin-haltige Körperpflegemittel oder Sonnenschutzmittel beispielsweise in Form einer Creme, einer Lotion, als Lippenstifte oder Make-up verwendet werden.

35 Gegenstand der Erfindung sind ferner Nahrungsergänzungsmittel, Tierfuttermittel, Lebensmittel sowie pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, enthaltend die eingangs beschriebenen festen Zubereitungen wasserunlöslicher oder schwer wasser-  
 40 löslicher Wirkstoffe sowie die daraus hergestellten öligen Dispersionen.

Bevorzugt richtet sich die Erfindung auf Tierfuttermittel, insbesondere auf Futtermittelpellets, die mit den Suspensionen  
 45 beladen werden.

## 22

Unter Nahrungsergänzungspräparate sowie pharmazeutische Zubereitungen, die die erfindungsgemäße Suspension enthalten, sind u.a. Tabletten, Dragees sowie bevorzugt Hart- und Weichgelatine kapseln zu verstehen.

5

Kosmetische Zubereitungen, die die erfindungsgemäßen Suspensionen enthalten können, sind beispielsweise topisch anwendbare Zubereitungen, insbesondere dekorative Körperpflegemittel wie Lippenstifte, Gesichts-Make-up in Form einer Creme sowie Lotionen.

10

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Lichtschutzmittelhaltigen festen Zubereitungen sowie die daraus hergestellten öligen Dispersionen auch als photostabile UV-Filter in kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen zum Schutz der mensch-

15

lichen Haut oder menschlicher Haare gegen Sonnenstrahlen aber auch gegen künstliches Licht, welches hohe UV-Anteile aufweist, allein oder zusammen mit für kosmetische oder pharmazeutische Zubereitungen bekannten, im UV-Bereich absorbierenden Verbindungen. Unter organischen Materialien sind im weitesten Sinne somit auch

20

die menschliche Haut und menschliche Haare zu verstehen. Die kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen als solche werden zugleich natürlich auch stabilisiert, um möglichst lange wirksam zu bleiben.

25

Demgemäß sind auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung Lichtschutzmittel enthaltende kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen zum Schutz der menschlichen Haut oder menschlicher Haare gegen UV-Licht im Bereich von 280 bis 400 nm, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einem kosmetisch oder pharmazeutisch

30

geeigneten Träger als photostabile UV-Filter wirksame Mengen einer Formulierung schwer wasserlöslicher oder wasserunlöslicher organischer UV-Filtersubstanzen - allein oder zusammen mit an sich für kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen bekannten, im UV-A- und UV-B-Bereich absorbierenden Verbindungen - ent-

35

halten, wobei es sich bei den Formulierungen um die eingangs genannten erfindungsgemäßen festen Zubereitungen oder den daraus hergestellten öligen Dispersionen handelt.

40

Die Menge an schwer wasserlöslicher oder wasserunlöslicher organischer UV-Filtersubstanz in Form der erfindungsgemäßen Formulierungen, die in den kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt wird, liegt im Bereich von 0,05 bis 20 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 10 Gew.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 1 bis 7 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Menge der

45

kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitung.

## 23

Die Lichtschutzmittel enthaltenden kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen sind in der Regel auf der Basis eines Trägers, der mindestens eine Ölphase enthält. Es sind aber auch Zubereitungen allein auf wäßriger Basis möglich. Demgemäß kommen

5 Öle, Öl-in-Wasser- und Wasser-in-Öl-Emulsionen, Cremes und Pasten, Lippenschutzstiftmassen oder fettfreie Gele in Betracht.

Als Emulsionen kommen u.a. auch O/W-Makroemulsionen, O/W-Mikroemulsionen oder O/W/O-Emulsionen mit in dispergierter Form vor-

10 liegenden aminosubstituierten Hydroxybenzophenonen der Formel I in Frage, wobei die Emulsionen durch Phaseninversionstechnologie, gemäß DE-A-197 26 121 erhältlich sind.

Übliche kosmetische Hilfsstoffe, die als Zusätze in Betracht

15 kommen können, sind z.B. Co-Emulgatoren, Fette und Wachse, Stabilisatoren, Verdickungsmittel, biogene Wirkstoffe, Filmbildner, Duftstoffe, Farbstoffe, Perlglanzmittel, Konservierungsmittel, Pigmente, Elektrolyte (z.B. Magnesiumsulfat) und pH-Regulatoren. Als Co-Emulgatoren kommen vorzugsweise bekannte W/O-

20 und daneben auch O/W-Emulgatoren wie etwa Polyglycerinester, Sorbitanester oder teilveresterte Glyceride in Betracht. Typische Beispiele für Fette sind Glyceride; als Wachse sind u.a. Bienenwachs, Paraffinwachs oder Mikrowachse gegebenenfalls in Kombination mit hydrophilen Wachsen zu nennen. Als Stabilisatoren

25 können Metallsalze von Fettsäuren wie z.B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat eingesetzt werden. Geeignete Verdickungsmittel sind beispielsweise vernetzte Polyacrylsäuren und deren Derivate, Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und

30 Hydroxyethylcellulose, ferner Fettalkohole, Monoglyceride und Fettsäuren, Polycrylate, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon. Unter biogenen Wirkstoffen sind beispielsweise Pflanzenextrakte, Eiweißhydrolysate und Vitaminkomplexe zu verstehen. Gebräuchliche Filmbildner sind beispielsweise Hydro-

35 colloide wie Chitosan, mikrokristallines Chitosan oder quaternisiertes Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Polymere der Acrylsäurereihe, quaternäre Cellulose-Derivate und ähnliche Verbindungen. Als Konservierungsmittel eignen sich beispielsweise Formaldehydlösung, p-Hydroxy-

40 benzoat oder Sorbinsäure. Als Perlglanzmittel kommen beispielsweise Glycoldistearinsäureester wie Ethylenglycoldistearat, aber auch Fettsäuren und Fettsäuremonoglycolester in Betracht. Als Farbstoffe können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen verwendet werden, wie sie beispielsweise

45 in der Publikation "Kosmetische Färbemittel" der Farbstoffkoimmission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, veröffentlicht im Verlag Chemie, Weinheim, 1984, zusammengestellt sind. Diese

## 24

Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentration von 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Mischung, eingesetzt.

Ein zusätzlicher Gehalt an Antioxidantien ist im allgemeinen  
5 bevorzugt. So können als günstige Antioxidantien alle für kosmetische und/oder dermatologische Anwendungen geeigneten oder gebräuchlichen Antioxidantien verwendet werden.

Vorteilhafterweise werden die Antioxidantien gewählt aus der  
10 Gruppe, bestehend aus Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B.  $\beta$ -Carotin, Lycopin) und deren  
15 Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thiorodoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl-, und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-,  
20  $\gamma$ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximine, Buthionin-  
25 sulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis  $\mu$ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B.  $\alpha$ -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin),  $\alpha$ -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte,  
30 Biliburin, Biliverdin, EDTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B.  $\gamma$ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und deren Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherol und  
35 Derivate (z.B. Vitamin-E-Acetat, Tocotrienol), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-Palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate,  $\alpha$ -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaret-  
40 säure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid).

## 25

Die Menge der vorgenannten Antioxidantien (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05 bis 20 Gew.-%, insbesondere 1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

5

Sofern Vitamin E und/oder dessen Derivate das oder die Antioxidantien darstellen, ist es vorteilhaft, deren jeweilige Konzentration aus dem Bereich von 0,001 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

10

Sofern Vitamin A und/oder dessen Derivate bzw. Carotinoide das oder die Antioxidantien darstellen, ist es vorteilhaft, deren jeweilige Konzentration aus dem Bereich von 0,001 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

15

Übliche Ölkomponenten in der Kosmetik sind beispielsweise Paraffinöl, Glycerylstearat, Isopropylmyristat, Diisopropyladipat, 2-Ethylhexansäurecetylstearylester, hydriertes Polyisobuten, Vaseline, Caprylsäure/Caprinsäure-Triglyceride,

20 mikrokristallines Wachs, Lanolin und Stearinsäure.

Der Gesamtanteil der Hilfs- und Zusatzstoffe kann 1 bis 80, vorzugsweise 6 bis 40 Gew.-% und der nicht wäßrige Anteil ("Aktivsubstanz") 20 bis 80, vorzugsweise 30 bis 70 Gew.-% - bezogen

25 auf die Mittel - betragen. Die Herstellung der Mittel kann in an sich bekannter Weise, d.h. beispielsweise durch Heiß-, Kalt-, Heiß-Heiß/Kalt- bzw. PIT-Emulgierung erfolgen. Hierbei handelt es sich um ein rein mechanisches Verfahren, eine chemische Reaktion findet nicht statt.

30

Solche Sonnenschutzpräparate können demgemäß in flüssiger, pastöser oder fester Form vorliegen, beispielsweise als Wasser-in-Öl-Cremes, Öl-in-Wasser-Cremes und -Lotionen, Aerosol-Schaumcremes, Gele, Öle, Fettstifte, Puder, Sprays oder alkoholisch-

35 wäßrige Lotionen.

Schließlich können weitere an sich bekannte im UV-Bereich absorbierenden Substanzen mitverwendet werden, sofern sie im Gesamtsystem der erfindungsgemäß zu verwendenden Kombination

40 aus UV-Filtern stabil sind.

Der größte Teil der Lichtschutzmittel in den zum Schutz der menschlichen Epidermis dienenden kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen besteht aus Verbindungen, die UV-Licht

45 im UV-B-Bereich absorbieren d.h. im Bereich von 280 bis 320 nm.

Beispielsweise beträgt der Anteil der erfindungsgemäß zu verwendenden UV-A-Absorber 10 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 20 bis



## 26

50 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmenge von UV-B und UV-A absorbierenden Substanzen.

Als UV-Filtersubstanzen, die in Kombination mit den erfindungs-  
5 gemäß zu verwendenden Formulierungen angewandt werden, kommen beliebige UV-A- und UV-B-Filtersubstanzen in Betracht. Beispielsweise sind zu nennen:

	Nr.	Stoff	CAS-Nr. (=Säure)
10	1	4-Aminobenzoesäure	150-13-0
	2	3-(4'-Trimethylammonium)-benzylidenbornan-2-on-methylsulfat	52793-97-2
	3	3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-salicylat (Homosalatum)	118-56-9
15	4	2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Oxybenzonum)	131-57-7
	5	2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und ihre Kalium-, Natrium- u. Triethanolaminsalze	27503-81-7
20	6	3,3'-(1,4-Phenylendimethin)-bis(7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-methansulfonsäure) und ihre Salze	90457-82-2
	7	4-Bis(polyethoxy)amino-benzoesäurepolyethoxy-ethylester	113010-52-9
	8	4-Dimethylamino-benzoesäure-2-ethylhexylester	21245-02-3
25	9	Salicylsäure-2-ethylhexylester	118-60-5
	10	4-Methoxy-zimtsäure-2-isoamylester	71617-10-2
	11	4-Methoxy-zimtsäure-2-ethylhexylester	5466-77-3
	12	2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon-5-sulfon- (Sulisobenzonum) und das Natriumsalz	4065-45-6
30	13	3-(4'-Sulfo)benzyliden-bornan-2-on und Salze	58030-58-6
	14	3-Benzylidenbornan-2-on	16087-24-8
	15	1-(4'-Isopropylphenyl)-3-phenylpropan-1,3-dion	63260-25-9
	16	4-Isopropylbenzylsalicylat	94134-93-7
35	17	2,4,6-Triänilin-(o-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin	88122-99-0
	18	3-Imidazol-4-yl-acrylsäure und ihr Ethylester	104-98-3
	19	2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäureethylester	5232-99-5
	20	2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2'-ethylhexylester	6197-30-4
40	21	Menthyl-o-aminobenzoate oder: 5-Methyl-2-(1-methylethyl)-2-aminobenzoate	134-09-8
	22	Glyceryl p-aminobenzoat oder: 4-Aminobenzoesäure-1-glyceryl-ester	136-44-7
	23	2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon (Dioxybenzone)	131-53-3
45	24	2-Hydroxy-4-methoxy-4-methylbenzophenon (Mexonon)	1641-17-4
	25	Triethanolamin Salicylat	2174-16-5

## 27

Nr.	Stoff	CAS-Nr. (=Säure)
26	Dimethoxyphenylglyoxalsäure oder: 3,4-dimethoxy-phenyl-glyoxal-saures Natrium	4732-70-1
5 27	3-(4'Sulfo)benzyliden-bornan-2-on und seine Salze	56039-58-8
28	4-tert.-Butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan	70356-09-1
29	2,2',4,4'-Tetrahydroxybenzophenon	131-55-5
30	2,2'-Methylen-bis-[6(2H-benzotriazol-2-yl)- 4-(1,1,3,3,-tetramethylbutyl)phenol]	103597-45-1
10 31	2,2'-(1,4-Phenylen)-bis-1H-benzimidazol-4,6-di- sulfonsäure, Na-Salz	180898-37-7
32	2,4-bis-[4-(2-Ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl- 6-(4-methoxyphenyl)-(1,3,5)-triazin	187393-00-6
33	3-(4-Methylbenzyliden)-campher	36861-47-9
15 34	4-Bis(polyethoxy)paraaminobenzoessäurepoly- ethoxyethylester	113010-52-9
35	2,4-Dihydroxybenzophenon	131-56-6
36	2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon-5,5'- dinatriumsulfonat	3121-60-6

20

Auch polymere oder polymergebundene Filtersubstanzen können erfindungsgemäß verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zu-  
 25 bereitungen können vorteilhafterweise außerdem anorganische  
 Pigmente auf Basis von Metalloxiden und/oder anderen in Wasser  
 schwerlöslichen oder unlöslichen Metallverbindungen, insbesondere  
 der Oxide des Titans ( $\text{TiO}_2$ ), Zinks ( $\text{ZnO}$ ), Eisens (z.B.  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ),  
 Zirkoniums ( $\text{ZrO}_2$ ), Siliciums ( $\text{SiO}_2$ ), Mangans (z.B.  $\text{MnO}$ ),  
 30 Aluminiums ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), Cers (z.B.  $\text{Ce}_2\text{O}_3$ ), Mischoxiden der ent-  
 sprechenden Metalle sowie Abmischungen aus solchen Oxiden  
 enthalten. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente  
 auf der Basis  $\text{TiO}_2$  und  $\text{ZnO}$ .

35 Es ist besonders vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung,  
 wenngleich nicht zwingend, wenn die anorganischen Pigmente in  
 hydrophober Form vorliegen, d.h. daß sie oberflächlich wasser-  
 abweisend behandelt sind. Diese Oberflächenbehandlung kann darin  
 bestehen, daß die Pigmente nach an sich bekannter Weise, wie in  
 40 DE-A-33 14 742 beschrieben, mit einer dünnen hydrophoben Schicht  
 versehen sind.

Zum Schutz menschlicher Haare vor UV-Strahlen können die  
 erfindungsgemäßen Lichtschutzmittel-Formulierungen in Shampoos,  
 45 Lotionen, Gelen, Haarsprays, Aerosol-Schaumcremes oder Emulsionen  
 in Konzentrationen von 0,1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 1 bis  
 7 Gew.-% eingearbeitet werden. Die jeweiligen Formulierungen

können dabei u.a. zum Waschen, Färben sowie zum Frisieren der Haare verwendet werden.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Formulierungen zeichnen sich in der Regel durch ein besonders hohes Absorptionsvermögen im Bereich der UV-A-Strahlung mit scharfer Bandenstruktur aus. Weiterhin sind sie gut in kosmetischen Ölen löslich und lassen sich leicht in kosmetische Formulierungen einarbeiten. Die mit den Formulierungen hergestellten Emulsionen zeichnen sich besonders durch ihre hohe Stabilität, die Formulierungen I selber durch ihre hohe Photostabilität aus, und die damit hergestellten Zubereitungen durch ihr angenehmes Hautgefühl aus.

Die UV-Filterwirkung der erfindungsgemäßen Formulierungen kann auch zur Stabilisierung von Wirk- und Hilfsstoffen in kosmetischen und pharmazeutischen Formulierungen ausgenutzt werden.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeichnen sich durch ein besonders hohes Absorptionsvermögen im Bereich der UV-B-Strahlung mit scharfer Bandenstruktur und hohen Lichtschutzfaktoren aus.

Insbesondere der hohe Lichtschutzfaktor der Zubereitungen, der bereits bei niedrigen Konzentrationen an UV-absorbierenden Wirkstoffen gemessen wurde, war überraschend.

In dem nachfolgenden Beispiel wird die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens näher erläutert.

### Beispiel 1

#### Astaxanthin-Trockenpulver

45 g kristallines Astaxanthin wurden bei Raumtemperatur in 375 g eines azeotropen Isopropanol/Wasser-Gemischs suspendiert. Diese Wirkstoffsuspension wurde dann auf 96°C erwärmt und bei einer Flussrate von 2,1 kg/h kontinuierlich mit weiterem Isopropanol/Wasser-Azeotrop der Temperatur 227°C und einer Flussrate von 2,7 kg/h vermischt, wobei sich Astaxanthin bei einer Mischungs-temperatur von 169°C und bei einem Druck von 60 bar auflöste. Die so erhaltene Wirkstofflösung wurde dann mit einer wässrigen Phase, bestehend aus einer Lösung von 80 g Na-Caseinat in 12 l destilliertem Wasser, in der der pH-Wert mit 18 mL 1 M NaOH auf pH 8,0 eingestellt worden war, bei einer Flussrate von 56,1 kg/h vermischt.



## 29

Die bei der Mischung entstandenen nanopartikulären Wirkstoffteilchen wiesen im Isopropanol/Wasser-Gemisch eine Teilchengröße von 100 nm auf. Anschließend wurde die Wirkstoff-Dispersion mit 1 M HCl auf pH 4,8 eingestellt, so dass die Wirkstoff/Caseinat-Teilchen ausgeflockt wurden. Nach Filtration der ausgeflockten Teilchen über einen Filtersack und anschließender Gefrier-

5 Trocknung erhielt man ein Trockenpulver mit einem Astaxanthin-Gehalt von 36 Gew.-%.

## 10 Beispiel 2

## Astaxanthin-Trockenpulver

50 g kristallines Astaxanthin und 5,6 g Ethoxiquin wurden in

15 416 g eines azeotropen Isopropanol/Wasser-Gemischs bei Raumtemperatur suspendiert. Die Wirkstoffsuspension wurde dann auf 97°C erwärmt und bei einer Flussrate von 2,1 kg/h kontinuierlich mit weiterem Isopropanol/Wasser-Azeotrop der Temperatur von 216°C und einer Flussrate von 2,7 kg/h vermischt, wobei sich Asta-

20 xanthin bei einer Mischungstemperatur von 169°C bei einem Druck von 60 bar auflöste. Die Wirkstofflösung wurde anschließend mit einer wässrigen Phase, bestehend aus einer Lösung von 23,3 g Na-Caseinat in 14 l destilliertem Wasser, in dem der pH-Wert mit 5 mL 1 M NaOH auf pH 8,3 eingestellt worden war, bei einer

25 Flussrate von 55,6 kg/h vermischt.

Die bei der Mischung entstandenen Wirkstoffteilchen wiesen im Isopropanol/Wasser-Gemisch eine Teilchengröße von 116 nm auf. Anschließend wurde diese Wirkstoff-Dispersion mit 1 M HCl auf pH

30 4,8 eingestellt, so dass die Wirkstoff/Caseinat-Teilchen ausgeflockt wurden. Danach wurde über einen Filtersack filtriert und der Filterkuchen getrocknet. Der erhaltene Feststoff wies einen Astaxanthin-Gehalt von 62 Gew.-% auf.

## 35 Beispiel 3

## Lycopin-Trockenpulver

45 g kristallines Lycopin, 3,6 g Palmitinsäure und 6,6 g Tocopherol wurden bei Raumtemperatur in 388 g eines azeotropen Isopropanol/Wasser-Gemischs suspendiert. Die Wirkstoffsuspension wurde dann auf 94°C erwärmt und bei einer Flussrate von 2,0 kg/h kontinuierlich mit weiterem Isopropanol/Wasser-Azeotrop der Temperatur von 206°C und einer Flussrate von 3,3 kg/h vermischt,

45 wobei sich Lycopin bei einer Mischungstemperatur von 171°C und bei einem Druck von 63 bar auflöste. Die so erhaltene Wirkstofflösung wurde mit einer wässrigen Phase, bestehend aus einer Lösung von

## 30

80 g Na-Caseinat in 7 l destilliertem Wasser, in dem der pH-Wert mit 19 mL 1 M NaOH auf pH 8,0 eingestellt worden war, bei einer Flussrate von 33,8 kg/h vermischt.

- 5 Die bei der Mischung entstandenen Wirkstoffteilchen wiesen im Isopropanol/Wasser-Gemisch eine Teilchengröße von 125 nm auf. Anschließend wurde die Wirkstoff-Dispersion mit 1 M HCl auf pH 4,8 eingestellt, so dass die Wirkstoff/Caseinat-Teilchen ausgeflockt wurden. Danach wurde über einen Filtersack filtriert
- 10 und gefriergetrocknet. Der getrocknete Filterkuchen wies einen Lycopin-Gehalt von 32 Gew.-% auf.

## Beispiel 4

15  $\beta$ -Carotin-Trockenpulver

- 45 g  $\beta$ -Carotin, 3,6 g Ascorbylpalmitat und 6,6 g Tocopherol wurden in 388 g eines azeotropen Isopropanol/Wasser-Gemischs bei Raumtemperatur suspendiert. Die Wirkstoffsuspension wurde dann auf
- 20 96°C erwärmt und bei einer Flussrate von 2,1 kg/h kontinuierlich mit weiterem Isopropanol/Wasser-Azeotrop der Temperatur von 210°C und einer Flussrate von 3,0 kg/h vermischt, wobei sich  $\beta$ -Carotin bei einer Mischungstemperatur von 170°C bei einem Druck von 62 bar auflöste. Die Wirkstofflösung wurde dann mit einer wässrigen
- 25 Phase, bestehend aus einer Lösung von 80 g Na-Caseinat in 7 l destilliertem Wasser, in dem der pH-Wert mit 18 mL 1 M NaOH auf pH 8,0 eingestellt worden war, bei einer Flussrate von 35,5 kg/h vermischt.

- 30 Die bei der Mischung entstandenen Wirkstoffteilchen wiesen im Isopropanol/Wasser-Gemisch eine Teilchengröße von 138 nm auf. Anschließend wurde diese Wirkstoff-Dispersion mit 1 M HCl auf pH 4,8 eingestellt, so dass die Wirkstoff/Caseinat-Teilchen ausgeflockt wurden. Danach wurde über einen Filtersack filtriert.
- 35 Der Filterkuchen wurde anschließend über Gefriertrocknung getrocknet. Der getrocknete Filterkuchen wies einen  $\beta$ -Carotin-Gehalt von 32 Gew.-% auf.

## Beispiel 5

## 40

## Astaxanthin-Trockenpulver (Saure Fahrweise)

- 45 g kristallines Astaxanthin und 4,5 g Vanillin wurden in 375 g eines azeotropen Isopropanol/Wasser-Gemischs bei Raumtemperatur
- 45 suspendiert. Die Wirkstoffsuspension wurde dann auf 98°C erwärmt und bei einer Flussrate von 2,1 kg/h kontinuierlich mit weiterem Isopropanol/Wasser-Azeotrop der Temperatur von 230°C und einer

## 31

Flussrate von 2,8 kg/h vermischt, wobei sich Astaxanthin bei einer Mischungstemperatur von 171°C und bei einem Druck von 61 bar auflöste. Die Wirkstofflösung wurde sodann mit einer wäßrigen Phase, bestehend aus einer Lösung von 80 g Na-Caseinat (Lacto  
5 Bretagne Associés) in 12 000 g destilliertem Wasser, in dem der pH-Wert mit 88 g 1 M HCl auf pH 2,9 eingestellt worden war, bei einer Flussrate von 55,2 kg/h vermischt.

Die bei der Mischung entstandenen Wirkstoffteilchen wiesen im  
10 Isopropanol/Wasser-Gemisch eine Teilchengröße von 1,2 µm auf. Anschließend wurde die Wirkstoff-Dispersion mit 1 M NaOH auf pH 4,8 eingestellt, so dass die Wirkstoff/Caseinat-Teilchen geflockt wurden. Danach wurde über einen Filtersack filtriert. Der Filterkuchen wurde anschließend über Gefriertrocknung  
15 getrocknet. Der getrocknete Filterkuchen wies einen Astaxanthin-Gehalt von 35 Gew.-% auf.

## Beispiel 6

## 20 Mahlung von Lycopin mit Caseinat

3,3 g kristallines Lycopin, 2,5 g Na-Caseinat und 0,33 g Ascorbylpalmitat wurden in 40 g VE-Wasser bei Raumtemperatur suspendiert und der pH-Wert der Suspension mit 3 g 1 M NaOH  
25 alkalisch gestellt. Die Wirkstoff-Suspension wurde dann zusammen mit ca. 200 g Zirkonoxid-Keramikhahlperlen vom Durchmesser 1 mm in einer 100-ml-Glasflasche auf dem Red-Devil dispergiert. Nach einer Mahldauer von 3, 6 und 12 Stunden wurden Proben entnommen, um den Mahlfortschritt zu charakterisieren. Die mittleren  
30 Teilchengrößen zu diesen Zeiten betrugen 651 nm bei 67% Varianz, 487 nm bei 50% Varianz und 494 nm bei 55% Varianz. Der pH-Wert der Endprobe betrug pH = 7,7 bei einem El/1-Wert von 136.

Anschließend wurde diese Wirkstoff-Dispersion mit 1 M HCl auf  
35 pH 4,8 eingestellt, so dass die Wirkstoff/Caseinat-Teilchen ausgeflockt wurden. Nach Filtration über einen Filtersack wurde der Filterkuchen anschließend gefriergetrocknet.

## 32

## Beispiel 7

## Astaxanthin-Suspension in Öl

- 5 Zur Herstellung einer hochkonzentrierten öligen Astaxanthin-Suspension wurden 20 g des nach Beispiel 2 erhaltenen Astaxanthin-Trockenpulvers mit 1,0 g Ethoxyquin, 1,0 g Konservierungsmittel (BHT) und 4,0 g Emulgator (Span 65, Sigma) in 100 g Neutralöl (Delios SK, Grünau) mittels eines Ultra Turrax
- 10 5 Minuten lang suspendiert. Die erhaltene sedimentationsstabile Öl-Suspension hatte einen Astaxanthingehalt von 8,5 Gew.-%, bei einer Sekundär-Teilchengröße von 34  $\mu\text{m}$ .

15

20

25

30

35

40

45

Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen wasserunlöslicher oder schwer wasserlöslicher Wirkstoffe

## 5 Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung fester Zubereitungen mindestens eines, für den Lebensmittel- und Tierfuttermittelbereich oder für pharmazeutische und kosmetische

10 Anwendungen geeigneten, wasserunlöslichen oder schwer wasserlöslichen Wirkstoffs durch

a) Dispergieren mindestens eines der oben genannten Wirkstoffe in einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen  
15 Lösung eines proteinhaltigen Schutzkolloids,

b) Ausflockung des proteinhaltigen Schutzkolloids zusammen mit dem Wirkstoff aus der Dispersion

20 und

c) Abtrennung des ausgeflockten Feststoffs vom Wasser und von gegebenenfalls zusätzlich verwendeten Lösungsmitteln und anschließendes Überführen in ein Trockenpulver.

25

30

35

40

45